



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 189 984** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК7 **C 07 D 413/06, 417/06, 285/14,**
271/12, A 61 K 31/535, A 61 P 25/18

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

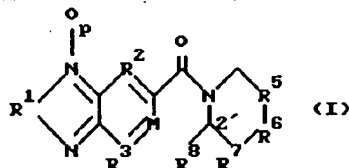
(21), (22) Заявка: 99119488/04, 13.02.1998
(24) Дата начала действия патента: 13.02.1998
(30) Приоритет: 13.02.1997 US 08/800,108
(43) Дата публикации заявки: 27.07.2001
(46) Дата публикации: 27.09.2002
(56) Ссылки: WO 94/02475 A1, 03.02.1994. EP 0431944, A2, 12.06.1991. SU 1587050 A1, 23.08.1990. МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1993, с.131-142. SU 1657189 A1, 08.08.1991.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 13.09.1999
(86) Заявка РСТ: US 98/02713 (13.02.1998)
(87) Публикация РСТ: WO 98/35950 (20.08.1998)
(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул. Большая Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", Н.Г.Лебедевой

(71) Заявитель: ДЗЕ РИДЖЕНТС ОФ ДЗЕ ЮНИВЕРСИТИ ОФ КАЛИФОРНИЯ (US)
(72) Изобретатель: РОДЖЕРС Гэри А. (US), МАРПС Кристофер М. (US)
(73) Патентообладатель: ДЗЕ РИДЖЕНТС ОФ ДЗЕ ЮНИВЕРСИТИ ОФ КАЛИФОРНИЯ (US)
(74) Патентный поверенный: Лебедева Наталья Георгиевна

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОФУРАЗАНА ИЛИ БЕНЗО-2,1,3-ТИАДИАЗОЛА И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ

(57) Изобретение относится к производным бензофураза или бензо-2,1,3-тиадиазола формулы I, в которой R¹ представляет кислород или серу, R² и R³ независимо выбирают из группы, состоящей из -CR=, M представляет =CR⁴-, где R⁴ независимо представляет R, R⁸ представляет водород, R⁵ выбирают из группы, состоящей из -CR=CR¹-, -CR=CX-, -(CRR¹)_n-, R⁷ выбирают из группы, состоящей из -(CRR¹)_n-, -C(O)-, -CRX-, -CXX¹-, R⁶ выбирают из группы, состоящей из -(CRR¹)_m-, -C(O)-, -CRX-, -CXX¹-, -S- и -O-. Соединения обладают усиливающими AMPA рецепторы свойствами.

Эти соединения можно использовать для таких терапевтических целей, как облегчение обучению поведению, и для лечения состояний, таких, как нарушения памяти из-за уменьшения количества или эффективности AMPA рецепторов или синапсов, использующих эти рецепторы. Описан также способ лечения с помощью заявленных соединений. 2 с. и 28 з.п. ф-лы, 3 ил., 1 табл.





RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 189 984** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 413/06, 417/06,**
285/14, 271/12, A 61 K 31/535, A
61 P 25/18

(12) ABSTRACT OF INVENTION

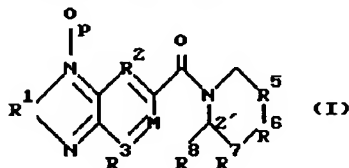
(21), (22) Application: 99119488/04, 13.02.1998
(24) Effective date for property rights: 13.02.1998
(30) Priority: 13.02.1997 US 08/800,108
(43) Application published: 27.07.2001
(46) Date of publication: 27.09.2002
(85) Commencement of national phase: 13.09.1999
(86) PCT application:
US 98/02713 (13.02.1998)
(87) PCT publication:
WO 98/35950 (20.08.1998)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja, 25,
str.3, OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij
i Partnery", N.G.Lebedevoy

(71) Applicant:
DZE RIDZhENTS OF DZE JuNIVERSITI OF
KALIFORNIJa (US)
(72) Inventor: RODZhERS Gehri A. (US),
MARRS Kristofer M. (US)
(73) Proprietor:
DZE RIDZhENTS OF DZE JuNIVERSITI OF
KALIFORNIJa (US)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) DERIVATIVES OF BENZOFURAZANE OR BENZO-2,1,3-THIADIAZOLE AND METHOD OF TREATMENT

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to derivatives of benzofurazane or benzo-2,1,3-thiadiazole of the formula (I) where



R¹ means oxygen or sulfur atom; R² and R³ are taken independently among the group comprising of CR=; M means =CR⁴ where R⁴ means independently R; R⁸ means hydrogen

atom; R⁵ is taken among the group comprising of CR=CR¹-, CR=CX-, -(RR¹)_n-; R⁷ is taken among the group comprising of -(CRR¹)_n-, -C(O)-, -CRX-, -CXX¹-; R⁶ is taken among the group comprising of -(CRR¹)_m-, -C(O)-, -CRX-, CXX¹-, -S- and O-. Compounds show properties enhancing AMPA-receptors. These compounds can be used for some therapeutic aims, for example, alleviation of behavior learning, for treatment of states, for example, memory disorders caused by decrease amount or efficiency of AMPA-receptors or synapsis using these receptors. Invention describes also a method of treatment using the claimed compounds. EFFECT: improved method of treatment, valuable medicinal properties. 30 cl, 3 dwg, 1 tbl, 22 ex

RU 2 189 984 C2

RU 2 189 984 C2

Область изобретения

Изобретение относится к профилактике и лечению церебральной недостаточности, включая усиление функционирования рецепторов в синапсах в сетях мозга, ответственных за поведение высшего порядка. Эти сети мозга участвуют в познавательных способностях, связанных с нарушениями памяти, такими, какие наблюдаются при различных формах слабоумия и при нарушениях нейронной активности между различными участками мозга, что предполагается при таких заболеваниях, как шизофрения. Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям, которые можно использовать для лечения таких состояний и к способам использования этих соединений для такого лечения.

Предпосылки изобретения

Выделение глутамата у синапсов во многих точках переднего мозга млекопитающих стимулирует два класса постсинаптических рецепторов. Обычно эти классы называют рецепторами AMPA/квисквалата и N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA). AMPA/квисквалатные рецепторы опосредуют независимый от напряжения быстрый возбуждающий постсинаптический ток (быстрый EPSC), тогда как NMDA рецепторы создают зависящий от напряжения, медленный возбуждающий ток. Исследования, проведенные на срезах гиппокампа или коры головного мозга, показывают, что AMPA рецептор, опосредующий быстрый EPSC, обычно является доминантной компонентой большинства глута-матергических синапсов.

AMPA рецепторы не распределены равномерно по мозгу, но скорее и главным образом ограничены конечным мозгом и мозжечком. Эти рецепторы обнаружены в высоких концентрациях в поверхностных слоях неокортекса, в каждой из основных синаптических зон гиппокампа и в стриарном комплексе, как сообщали Monaghan et al. в Brain Research, 324:160-164 (1984). Исследования на животных и на людях показывают, что эти структуры организуют сложные непрерывные двигательные процессы и предоставляют основу для поведения высшего порядка. Так, AMPA рецепторы опосредуют передачу в те сети мозга, которые отвечают за познавательные активности индивидуума.

По этим причинам лекарства, которые усиливают функционирование AMPA рецепторов, могут оказать значительное благоприятное воздействие на интеллектуальные характеристики. Такие лекарства должны также облегчить кодирование памяти. Экспериментальные исследования, такие как те, о которых сообщали Aria and Lynch, Brain Research, 598:173-184 (1992), показывают, что увеличение интенсивности AMPA рецептором опосредованных синаптических реакций усиливает индуцирование долговременного потенцирования (LTP). LTP стабильно повышает прочность синаптических контактов, которые возникают после повторной физиологической активности такого типа, который, как известно, происходит в мозгу во время обучения.

Соединения, которые усиливают функционирование AMPA форм глутаматных рецепторов, облегчают индуцирование LTP и накопление задач обучения, что определено на ряде примеров. См., например. Granger et al., Synapse, 15:326-329 (1993); Staubli et al., PNAS, 91:777-781 (1994); Arai et al., Brain Res., 638:343-346 (1994); Staubli et al., PNAS, 91:11158-11162 (1994); Shors et al., Neurosci., 186:153-156 (1995); Larson et al., J. Neurosci., 15:8023-8030 (1995); Granger et al., Synapse, 22:332-337 (1996); Arai et al., JPET, 278: 627-638 (1996); Lynch et al., Internat. Clin. Psychopharm., 11:13-19 (1996); and Lynch and Rogers, PCT Pubn. N WO 94/02475. Существует значительное количество доказательств, демонстрирующих то, что LTP являются основой памяти. Например, соединения, которые блокируют LTP, нарушают образование памяти у животных, и некоторые лекарства, которые нарушают обучение у людей, препятствуют стабилизации LTP, о чем сообщали Cerro и Lynch, Neuroscience, 49:1-6 (1992).

Возможный прототип соединения, которое селективно усиливает AMPA рецептор был описан Ito et al., J. Physiol., 424:533-543 (1990). Эти авторы обнаружили, что ноотропное лекарство анирацетам (N-анизол-2-пирролидинон) усиливает токи, опосредованные AMPA рецепторами мозга, экспрессированными в ооциты Хелпорус, не нарушая реакций, вызываемых гамма-аминомасляной кислотой (GABA), каиновой кислотой (KA) или NMDA рецепторами. Было также показано, что инфузия анирацетама в срезы гиппокампа повышает величину быстрых синаптических потенциалов, не изменяя свойств, находящихся в покое мембран. С тех пор было получено подтверждение того, что анирацетам усиливает синаптические реакции в некоторых участках гиппокампа и что он не оказывает влияния на NMDA-рецептором опосредованные потенциалы. См. например, Staubli et al., Psychobiology, 18:377-381 (1990) и Xiao et al., Hippocampus, 1: 373-380 (1991).

Было обнаружено, что анирацетам быстро действует и быстро выводится и его можно использовать повторно без видимых длительных эффектов, что является весьма желательным свойством для лекарств, связанных с поведением. Однако у анирацетама существует несколько недостатков. Периферическое введение анирацетама, по-видимому, не оказывает влияния на рецепторы мозга. Лекарство работает только при высоких концентрациях (примерно 1,0 мМ) и около 80% лекарства превращается в анизоил-GABA после периферического введения человеку (Guenzi and Zanetti, J. Chromatogr., 530:397-406 (1990). Было обнаружено, что этот метаболит, анизоил-GABA, обладает меньшей активностью, нежели анирацетам,

Был описан класс соединений, усиливающих AMPA рецепторы, который не демонстрировал характеристик низкой эффективности и нестабильности, присущих анирацетаму (Lynch and Rogers, PCT публикация WO 94/02475). Эти соединения, называемые "AMPAKINES"™, представляют собой бензамиды, которые включают,

например, 1-(1,3-бензодиоксол-5-илкарбонил) пиперидин. Они химически более стабильны, нежели анирацетам, и отличаются повышенной биодоступностью по данным экспериментов, проведенных с помощью позитронной эмиссионной томографии (PET) (см., например, Staubli et al., PNAS, 91:11158-11162 (1994)).

Как было недавно обнаружено, другой класс ампакинов, бензоксазины, обладает очень высокой активностью в моделях *in vitro* и *in vivo* для оценки вероятности достижения улучшения познавательных способностей, как раскрыто в РСТ WO 97/36907 "Бензоксазины для усиления синаптических реакций" Rogers и Lynch. Некоторые, но не все, из этих соединений демонстрируют активность в моделях на крысах в отношении болезни человека - шизофрении (Larson et al., Brain Res., 728:353-356 (1996)).

Было обнаружено, что некоторые замещенные бензофуразаны и бензотиадиазолы оказываются значительно и неожиданно более эффективными в моделях шизофрении на животных, нежели соединения, о которых сообщалось ранее, и оказываются также более эффективными в плане улучшения познавательных способностей. Эти соединения раскрыты в настоящем изобретении.

Краткое содержание изобретения

Настоящее изобретение включает, в одном из аспектов соединения, которые представлены и описаны в разделе II последующего подробного описания. Эти соединения эффективно усиливают AMPA рецептором опосредствованные реакции и поэтому полезны для различных целей. Они включают облегчение изучения поведения, зависящего от AMPA рецепторов, лечат состояния, при которых понижено количество или эффективность AMPA рецепторов или синапсов, использующих—эти рецепторы, и усиливают активность возбуждающих синапсов для восстановления нарушенного баланса между субучастками мозга. В изобретении предложен способ лечения млекопитающих, страдающих от гипоглутаматергического состояния или от дефицита количества или эффективности возбуждающих синапсов, или количества AMPA рецепторов, такого, при котором нарушается память или другие познавательные функции. Такие состояния могут также быть причиной кортико/стриарного дисбаланса, приводящего к шизофрении или шизофреническому поведению.

В соответствии со способом настоящего изобретения пациента лечат эффективным количеством соединения, как раскрыто в разделе II подробного описания. В фармацевтически приемлемом носителе. Как продемонстрировано далее, эти соединения значительно более эффективны, нежели описанные ранее соединения, в плане усиления функций AMPA рецепторов в срезах гиппокампа крыс, в модели шизофрении и депрессии на животных и в плане повышения характеристик познавательных способностей, таких, как поведение в лабиринте с 8 радиальными дорожками.

Эти и другие цели и особенности изобретения станут более очевидны после прочтения последующего подробного

описания изобретения со ссылками на прилагаемые чертежи.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет способ получения предпочтительного соединения изобретения;

Фиг. 2A-2D представляют способы получения тетрациклических соединений, которые составляют одно из воплощений настоящего изобретения; и

Фиг.3 представляет отбор соединений, пригодных для использования в практике способа настоящего изобретения.

Подробное описание изобретения

I. Определения

Приводимые ниже термины имеют следующие значения, если нет других указаний.

"Алкил" относится к полностью насыщенному одновалентному радикалу, содержащему углерод и водород, который может быть циклической, разветвленной или неразветвленной цепочкой. Примерами алкильных групп являются метил, этил, n-бутил, n-гептил, изопропил, 2-метилпропил, циклопропил, циклопропилметил, циклобутил, циклопентил, циклопентилэтил и циклогексил.

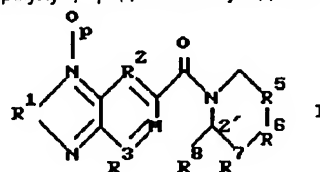
"Арил" относится к замещенному или незамещенному одновалентному ароматическому радикалу, содержащему отдельное кольцо (например, бензол) или несколько конденсированных колец (например, нафтил). Другие примеры включают гетероциклические ароматические кольцевые системы, содержащие в кольце один или более атомов азота, кислорода или серы, такие как имидазол, фурил, пиррол, пиридил и индол.

Термин "эффективное количество" относится к количеству выбранного соединения формулы I, которое необходимо для усиления глутаматергической синаптической реакции в результате усиления AMPA рецепторной активности. Необходимое точное количество будет меняться в зависимости от конкретного выбранного соединения, возраста и веса пациента, способа введения и т.д., но его можно легко определить с помощью обычных экспериментов.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к носителю или эксципиенту, который не является токсичным для пациента, которому его вводят. Фармацевтически приемлемые эксципиенты подробно описаны T.W. Martin в "Remington's Pharmaceutical Science".

II. Соединения, усиливающие AMPA рецептор

Настоящее изобретение в одном из аспектов направлено на соединения, обладающие свойствами усиливать AMPA рецептор. Эти соединения имеют структурную формулу I, представленную далее



где R¹ представляет кислород или серу;
R² и R³ независимо выбирают из группы, состоящей из -N=, -CR- и -CX=;
M представляет =N- или =CR⁴-, где

R^4 и R^8 независимо представляют R или вместе образуют простой связующий фрагмент, связывающий M с вершиной кольца 2', причем связующий фрагмент выбирают из группы, состоящей из простой связи, $-CRR'$, $-CR=CR'$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S(O)-$, $-NR$ и $-N=$; и

R^5 и R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из

$-(CRR')_n$, $-C(O)-$, $-CR=CR'$, $-CR=CX$, $-CRX$, $-CXX'$, $-S-$ и $-O-$, и

R^6 выбирают из группы, состоящей из $-(CRR')_m$, $-C(O)-$, $-CR=CR'$, $-CRX$, $-CXX'$, $-S-$ и $-O-$;

где X и X' независимо выбирают из $-Br$, $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NRR'$, $-C(O)R$, $-CO_2R$ или $-CONRR'$, где две группы R или R' у одной или разных X групп могут вместе образовывать кольцо;

R и R' независимо выбирают из (i) водорода, (ii) C_1-C_6 разветвленного или неразветвленного алкила, который может быть незамещенным или может быть замещен одной или более функциональной группой, выбранной из галогена, нитро, алкокси, гидроксид, алкилтио, amino, кето, альдегида, карбоновой кислоты или амида карбоновой кислоты, и где две такие алкильные группы у одного атома углерода или у соседних атомов углерода могут вместе образовывать кольцо, и (iii) арила, который может быть незамещенным или может быть замещен одной или более функциональной группой, выбранной из водорода, нитро, алкокси, гидроксид, арилокси, алкилтио, amino, кето, альдегида, карбоновой кислоты, сложного эфира карбоновой кислоты или амида карбоновой кислоты;

m и p независимо равны 0 или 1;

n и u независимо равны 0, 1 или 2.

Предпочтительные группы соединений, охватываемые формулой I, включают те, в которых $p=0$, те, в которых R^2 и R^3 представляют $-CR=$, а M представляет $=CR^4$, особенно те, в которых R^4 представляет водород, и те, в которых R^4 представляет кислород. Особенно предпочтительной группой является та, в которой соблюдены все указанные определения, и более предпочтительной та, в которой R^5 и R^7 представляют $-(CRR')$ n , а

R^6 представляет $-(CRR')$ m ; то есть некоторые производные 5-карбоксамидобензофуразана, содержащие различного размера насыщенные гетероциклические кольца, связанные с карбонильной группой. Предпочтительными соединениями этой группы являются те, в которых R и R' выбирают из (i) водорода или (ii) алкила, как указано выше. Наиболее предпочтительным соединением этой группы является 1-(бензофуразан-5-илкарбонил) пиперидин, обозначаемый здесь как соединение 2. Предпочтительными также являются соответствующее соединение, в котором R^1 представляет серу, то есть 1-(бензо-2,1,3-тиадиазол-5-илкарбонил)пиперидин, обозначаемый здесь как соединение 1. Другие примеры соединений, содержащих кольца различного размера (где $p=1$, а m равно 0 или 2, соответственно), включают 1-(бензофуразан-5-илкарбонил) пирролин

(11) и 1-(бензофуразан-5-илкарбонил) гексаметиленмин (14).

Второй предпочтительной группой соединений формулы I являются соединения, в которых $p=0$, R^4 и R^8 оба представляют водород, R^6 представляет $-(CRR')$ m , R^7 представляет $-(CRR')$ n , а R^5 представляет $-CR=CX$ или $-CR=CR'$, то есть гетероциклическое кольцо содержит двойную связь. Другим предпочтительным классом этой второй группы является такой, в котором m равно 0. Особенно предпочтительными примерами этого класса являются соединения, в которых R^1 представляет кислород, $p=1$, и R и R' представляют водород, то есть 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин, обозначаемый здесь как соединение 3, и 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-1,2,3,6-тетрагидро-4-фторпиридин, обозначаемый здесь как соединение 6. Другим примером соединения, содержащего 5-членное кольцо (оба m и p равны 0), является 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)пирролин (12).

Третья предпочтительная группа соединений формулы I включает соединения, в которых $p=0$, R^1 представляет кислород, R^4 и R^8 оба представляют водород, R^5 и R^7 представляют $-(CRR')$ n , а R^6 представляет $-C(O)-$, $-CRX$, $-CXX'$, $-O-$ или $-S-$. Другим предпочтительным классом соединений этой третьей группы являются те, в которых R^6 представляет $-CRX$ или $-CXX'$, где R и X каждый выбирают из групп, определенных ранее, а $p=1$. Двумя наиболее предпочтительными примерами этого класса являются

1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4'-цианопиперидин (соединение 8) и 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4'-гидроксиперидин (соединение 9). Предпочтительными также являются те, в которых X представляет фтор, а R и R' представляют водород, то есть, 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4'-фторпиперидин и 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4',4'-дифторпиперидин, обозначаемые здесь как соединения 4 и 5, соответственно. Другие примеры включают соответствующие 4-метилпиперидин и 4-метоксипиперидин производные (13 и 17, соответственно).

Когда любой из R^5 , R^6 и R^7 представляет CXX' , две группы X и X' могут образовывать кольцо с одним и тем же или со смежным атомом углерода, как указано выше. Примером может служить 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (15).

Другим предпочтительным классом этой третьей группы соединений являются те, в которых $p=1$, R и R' представляют водород, а R^6 представляет кислород или серу. Этот класс включает морфолино- и тиоморфолиноамиды бензофуразана, то есть N -(бензофуразан-5-илкарбонил)морфолин (7) и N -(бензофуразан-5-илкарбонил)тиоморфолин (10). В соединении 16, полученном из 4-пиридинона, R^6 представляет $-C(O)-$.

Четвертой предпочтительной группой соединений формулы I являются те, в которых M представляет $=CR^4$, где R^4 и

R^8 вместе образуют один связующий фрагмент, связывающей M с вершиной кольца $2'$. Этот связующий фрагмент выбирают из группы, состоящей из простой связи, $-CRR'$, $-CR=CR'$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NR-$ и $-N=$. Предпочтительные соединения этой четвертой группы включают те, в которых $p=0$, те, в которых R^1 представляет кислород, и те, в которых R^2 и R^3 представляют $-CR=$, где R имеет указанные выше значения. Наиболее предпочтительными соединениями являются те, в которых выполняются все указанные определения; то есть некоторые тетрациклические бензофуразановые амиды, такие как те, которые представлены на фиг.2. Предпочтительная группа этих соединений включает те, в которых связующий фрагмент выбирают из $-CRR'$, $-O-$, $-S-$ и $-N=$. Предпочтительно, R^5 и R^7 представляют $-(CRR')_n$, а R^6 представляет $-(CRR')_m$. Более предпочтительно в этом случае $n=1$, а $m=0$ или 1, что приводит к 5-членному или 6-членному гетероциклическому кольцу, соответственно, как самое правое конденсированное кольцо. Из предпочтительных связующих фрагментов особенно предпочтительны $-CRR'$, кислород, сера и $-N=$, кислород и имино ($-N=$), причем наиболее предпочтителен кислород.

III. Получение целевых соединений
Соединения настоящего изобретения можно получить различными способами, включая обычные химические методики синтеза. Способы получения соединений настоящего изобретения заключаются в следующем.

Соединения изобретения, в которых R^4 и R^8 не образуют связующего фрагмента, обычно получают как представлено на фиг.1, активируя карбоксильную группу соответствующим образом замещенной бензойной кислоты или, в другом варианте, никотиновой, пирозинкарбоновой, пиридинкарбоновой или пиримидинкарбоновой кислоты, с использованием карбонилдиимидазольной или другой активирующей группы, например, тионилхлорид, в безводном растворителе, таком как дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран или этилацетат. Затем циклический амин подвергают взаимодействию с активированной карбоксильной группой. Циклический амин предпочтительно включает, в соответствии с описанными выше предпочтительными структурами, необязательно замещенное производное пиперидина. Кольцо может также быть ненасыщенным или включать атомы кислорода или серы, причем рассматриваются также более крупные или менее крупные размеры колец. Коммерчески доступен большой выбор таких аминов; в другом варианте их можно получить, используя известные способы синтеза.

В примерах 1-20 описывается получение представительных соединений настоящего изобретения, обозначаемых здесь как соединения 1-18, в соответствии с описанными выше способами.

Соединения настоящего изобретения, в которых R^4 и R^8 образуют связующий фрагмент, можно получить в соответствии со способами, представленными на фиг.2A-2D.

Хотя в иллюстративных способах

получения использованы бензофуразановые ядра, аналогичные способы можно использовать для получения и других соединений изобретения, например, соответствующих бензотиадиазолов и других азотсодержащих гетероароматических систем.

Как представлено на фиг.2A, после активации карбоксильной группы соответствующим образом замещенной салициловой кислоты карбонилдиимидазолом в безводном растворителе, таком как дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран, этилацетат или т. п., следует присоединение подходящего аминокислоты. Полученный амидацеталь подвергают взаимодействию с сильной кислотой, такой как алкил- или арилсульфоновая кислота, или с трифторуксусной кислотой в низкоосновном растворителе, таком как дихлорметан, для осуществления отщепления ацетала и циклизации в тетрациклический замещенный бензоксазин, как представлено, в котором связующий фрагмент, образованный R^4 и R^8 , представляет кислород. В альтернативном способе получения, представленном на фиг. 2B, активированный салицилат реагирует с циклическим имино, таким как 1-пирролин или 2,3,4,5-тетрагидропиридин.

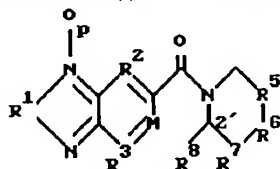
На фиг. 2C представлена реакция подходящим образом замещенного антранилатного сложного эфира с циклическим галоимино, таким как 2-хлор- или 2-бромимидат, до получения тетрациклического соединения, в котором связующим фрагментом, образованным R^4 и R^8 , является иминогруппа. Эту группу можно затем восстановить, например, каталитическим гидрированием, получая аминокислотный фрагмент.

На фиг. 2D представлена реакция подходящим образом замещенного гомофталевого ангидрида с циклическим имино, таким как 1-пирролин или 2,3,4,5-тетрагидропиридин, с последующим декарбоксилированием с получением тетрациклического соединения, в котором связующими фрагментами, образованными R^4 и R^8 , являются $-CH_2-$ или $-CRR'$ - группы (см., например, Cushman et al., J. Org. Chem., 45:5067-5073 (1980) и Smith et al., J. Heterocyclic Chem., 28:1813-1815 (1991)).

IV Способ лечения

В соответствии со следующим аспектом настоящего изобретения композиции настоящего изобретения можно использовать для лечения шизофрении или шизофренического поведения у млекопитающих, или для лечения нарушений памяти или других познавательных функций. Такие болезни являются симптомами гипоглутаматергического состояния или недостаточного количества или эффективности возбуждающих синапсов, или количества AMPA рецепторов. Так как лечение субъекта композициями настоящего изобретения повышает активность AMPA рецепторов, такое лечение можно использовать для облегчения выработки навыков поведения, зависящей от AMPA рецепторов. Способ лечения включает введение субъекту в фармацевтически

приемлемом носителе эффективного количества соединения формулы



где R¹ представляет кислород или серу;
R² и R³ независимо выбирают из группы, состоящей из -N=, -CR= и -CX=;

M представляет =N- или =CR⁴-, где R⁴ и R⁸ независимо представляют R или вместе образуют один связующий фрагмент, связывающий M с вершиной кольца 2', причем связующий фрагмент выбирают из группы, состоящей из простой связи, -CRR'-, -CR=CR'-, -C(O)-, -O-, -S(O)-, -NR- и -N=; и

R⁵ и R⁷ независимо выбирают из группы, состоящей из -(CRR')_n-, -C(O)-, -CR=CR'-, -CR=CX-, -CRX-, -CXX'-, -S- и -O-; и

R⁶ выбирают из группы, состоящей из -(CRR')_m-, -C(O)-, -CR=CR'-, -CRX-, -CXX'-, -S- и -O-;

где X и X' независимо выбирают из -Br, -Cl, -F, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NRR', -C(O)R-, -CO₂R или -CONRR', где две R и R' группы у одной или разных X групп могут, взятые вместе, образовывать кольцо;

R и R' независимо выбирают из (i) водорода, (ii) C₁-C₆ разветвленного или неразветвленного алкила, который может быть незамещенным или может быть замещен одной или более из функциональных групп, выбранных из галогена, нитро, алкокси, гидроксид, алкилтио, amino, кето, альдегида, карбоновой кислоты, сложного эфира карбоновой кислоты или амида карбоновой кислоты, и где две такие алкильные группы у одного атома углерода или у соседних атомов углерода могут вместе образовывать кольцо, и (iii) арила, который может быть незамещенным или может быть замещен одной или более из функциональных групп, выбранных из водорода, нитро, алкокси, гидроксид, арилокси, алкилтио, amino, кето, альдегида, карбоновой кислоты, сложного эфира карбоновой кислоты или амида карбоновой кислоты;

m и r независимо равны 0 или 1;

p и u независимо равны 0, 1 или 2.

Из соединений, вводимых в соответствии с указанным способом, предпочтительные группы включают те, которые описаны в разделе II выше. Особенно предпочтительны соединения, обозначенные как соединения 1-9, причем наиболее предпочтительны соединения 2, 7, 8 и 9.

Как было обнаружено, соединения, вводимые в соответствии со способом настоящего изобретения, более эффективны, нежели описанные ранее соединения, в плане повышения активности AMPA рецепторов, что показано в *in vitro* и *in vivo* тестах, описываемых далее.

В. Биологическая активность

А. Усиление AMPA рецепторной функции

Синаптические реакции, опосредствованные AMPA рецепторами, усиливаются в соответствии со способом настоящего изобретения, с использованием

описанных здесь соединений. Эти соединения, как продемонстрировано в последующих примерах, оказываются гораздо более эффективными, нежели описанные ранее соединения, в плане усиления AMPA рецепторной функции в срезах гиппокампа крыс. Этот *in vitro* анализ описан далее и в примере 21 позднее.

Поле EPSP (возбуждающий постсинаптический потенциал), записываемый в поле CA1 после стимуляции CA3 аксонов, как известно, опосредован AMPA рецепторами, которые присутствуют в синапсах (Kessler et al., Brain Res., 560: 337-341 (1991)). Лекарства, которые селективно блокируют этот рецептор, селективно блокируют поле EPSP (Muller et al., Science, см. ранее). Анирацетам, который, как было показано, повышает среднее время открытия канала AMPA рецепторов, повышает амплитуду синаптического тока и пролонгирует его длительность (Tang et al., Science, см. ранее). Эти эффекты отражаются на поле EPSP (например, Staubli et al., Psychobiology, ранее; Xiao et al., Hippocampus, ранее; Staubli et al., Hippocampus, 2:4958 (1992)). Аналогичные результаты сообщались для ранее открытых стабильных бензамидных аналогов анирацетама (Lynch and Rogers, PCT WO 94/02475).

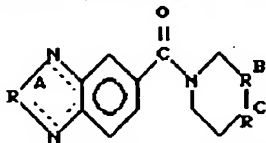
Для получения данных, представленных в таблице, биполярный нихромовый стимулирующий электрод помещают в дендритный слой (stratum radiatum) гиппокампального субполя CA1 вблизи границы субполя CA3, как описано в примере 21. Импульс тока (0,1 мксек) через стимулирующий электрод активирует популяцию Schaffer-соединительных волокон (SC), которые выходят из нейронов в субразделе CA3 и оканчиваются в синапсах на дендритах CA1 нейронов. Активация этих синапсов заставляет их выделять транмиттерный глутамат. Глутамат связывается с постсинаптическими AMPA рецепторами, которые затем кратковременно открывают связанные с ними ионные каналы и дают возможность току натрия проникать в постсинаптическую клетку. Этот ток приводит к созданию напряжения во внеклеточном пространстве (поле EPSP), которое записывается регистрирующим электродом с высоким сопротивлением, расположенным в середине stratum radiatum CA1.

Интенсивность стимулирующего тока устанавливают такой, чтобы получить половину максимальных значений EPSP (обычно около 1,5-2,0 мВольт). Парные стимулирующие импульсы подают каждые 40 сек с межимпульсными интервалами 200 мксек, как описано далее в примере 21.

Срезы гиппокампа поддерживают в регистрирующей камере, в которую непрерывно подают искусственную спинномозговую жидкость (ACSF). В течение 15-30 минутных интервалов перфузионную среду заменяют на среду, содержащую различные концентрации тестируемых соединений. Реакции, зарегистрированные непосредственно до или в конце перфузии лекарства, налагают для расчета процента увеличения EPSP амплитуды.

Соединения изобретения 1-9, как

представлено на фиг.3 и в таблице далее, а также сравнительное соединение CX516 (1-(хиноксалин-6-илкарбонил)пиперидин), раскрытый в РСТ WO 94/02475, анализируют в описанной выше физиологической тестовой системе. Результаты в первой колонке таблицы демонстрируют оценку концентрации каждого из тестируемых соединений, которая понадобилась бы для повышения амплитуды поля EPSP до величины, на 10% превышающей базовое значение.



Как свидетельствуют результаты таблицы соединения настоящего изобретения осуществляют дозо-зависимое повышение амплитуды EPSP и оказываются эффективными в концентрациях столь низких, как 3 мкМ. Большинство тестируемых соединений оказались одинаково или более эффективными, вплоть до множителя 50 по сравнению со сравнительным соединением CX516, в повышении AMPA рецепторной функции. Соединения 2, 4 и 6-9 оказались особенно эффективными.

Исследования, в которых сравнивали эффекты AMPA модуляторов на моносинаптические (как здесь сообщалось) и полисинаптические реакции, продемонстрировали, что 10% повышение амплитуды моносинаптического поля EPSP усиливает на 300% трисинаптические реакции (Sirvio et al., Neuroscience, 74: 1025-1035 (1996)). Кроме того, как было показано, концентрация модулятора, который вызывает эти реакции, существует в плазме, полученной от поведенчески соответствующих доз (Gramer et al., Synapse, ранее). Так, 10% повышение амплитуды моносинаптического поля EPSP, как видно из таблицы, по-видимому представляет поведенчески соответствующие концентрации плазмы.

В. Поведенческий тест

Соединения настоящего изобретения эффективны также при испытании на моделях животных соответствующих заболеваний, таких как шизофрения и депрессия, и в испытаниях на моделях характеристик познавательных способностей, таких как характеристики в лабиринте с 8 радиальными дорожками.

Результаты во второй колонке таблицы демонстрируют минимальную эффективную дозу (МЭД= MED₅₀) для активности в модели крыс с использованием метамфетамина, который, как доказано, применим для оценки эффективности нейролептических лекарств для лечения шизофрении (Larson et al., Brain Res., ранее). Записаны дозы, которые снижают гиперактивность и/или стереотипическую активность, индуцированную острым введением 2 мг/кг метамфетамина крысам, как описано в примере 22.

Все тестируемые соединения оказались значительно более эффективными, нежели сравнительное соединение, как представлено в таблице, в том, что обеспечили 10-кратное или более снижение дозы, вызывающей эквивалентный эффект. Соединение 2

оказалось равно эффективным при дозе в 100 раз меньшей.

Результаты в третьей колонке демонстрируют МЭД для эффективности по улучшению характеристик в задаче с лабиринтом с 8 радиальными дорожками, в котором тестируют улучшение памяти и познавательных способностей (МЕД₅₀). Эта задача была описана ранее (Staubli et al., PNAS, 91:777-781 (1994) и Lynch and Rogers, PCT WO 94/02475). И снова, все тестируемые соединения (2 и 7-9) оказались в этом тесте в несколько раз более эффективными нежели CX516.

В четвертой колонке в таблице представлены МЕД, которые вызывают статистически значимые улучшения в поведении в модели депрессии на животных (МЕД₅₀), как описано Malatynska and Kostowski, Pol. J. Pharmacol., 40, 357-364 (1984).

Соединения 2 и 9 были протестированы и снова оказались более эффективными (примерно в 500 раз) по сравнению со сравнительным соединением.

VI. Способы введения, дозы и композиции

Как указано выше, соединения и способ изобретения повышают AMPA рецептором опосредованные реакции и могут быть использованы для лечения гипоглутаматергических состояний. Их можно также использовать для лечения таких состояний, как нарушения памяти или других познавательных функций, вызванных дефицитом количества или эффективности возбуждающих синапсов, или количества AMPA рецепторов. Их можно также использовать для лечения шизофрении или шизофренического поведения, возникающего из-за кортикально/стриального дисбаланса, и для облегчения изучения поведения, зависящего от AMPA рецепторов.

Обычно дозы и способы введения соединений определяют в соответствии с весом и состоянием пациента, в соответствии со стандартной фармацевтической практикой. Уровни используемых доз могут широко меняться и их может легко определить специалист. Обычно используют количества от миллиграмма вплоть до грамма. Композицию можно вводить пациенту различными способами, например, перорально, трансдермально, периневрально или парентерально, т.е. с помощью внутривенных, подкожных, внутрибрюшинных или внутримышечных инъекций. Субъекты, которых можно лечить в соответствии со способом настоящего изобретения, включают людей, домашних животных, лабораторных животных и т.п.

Композиции, содержащие соединения настоящего изобретения, могут иметь форму твердых, полутвердых, лиофилизированных порошков или жидких лекарственных форм, например таких как таблетки, капсулы, порошки, композиции с замедленным выделением, растворы, суспензии, эмульсии, суппозитории, мази, лосьоны, аэрозоли или т.п., предпочтительно в единичных лекарственных формах, подходящих для простого введения точной дозы.

Композиции обычно включают традиционный фармацевтический носитель или эксципиент и могут дополнительно

включать другие медицинские агенты, носители, адъюванты и т.п. Предпочтительно, чтобы композиция содержала от около 0,5 до 75% по весу соединения или соединений изобретения, причем остальное составляют фармацевтические эксципиенты. Для перорального введения такие эксципиенты включают фармацевтической степени чистоты маннит, лактозу, крахмал, стеарат магния, натрийсахарин, тальк, целлюлозу, глюкозу, желатин, сахарозу, карбонат магния и т.п. При желании композиция может также содержать небольшие количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие агенты, эмульгирующие агенты или буферы.

Жидкие композиции можно приготовить, растворяя или диспергируя соединения (от около 0,5% до около 20%) и необязательно фармацевтические адъюванты в носителе, таком как, например, водный физиологический раствор, водная декстроза, глицерин или этанол, до образования раствора или суспензии. Для использования в препаратах для перорального введения композицию можно приготовить в виде раствора, суспензии, эмульсии или сиропа, поставляемых либо в форме жидкости, либо в сухом виде, пригодном для растворения в воде или нормальном физиологическом растворе.

Если композицию используют в форме твердых препаратов для перорального введения, эти препараты могут быть таблетками, гранулами, порошками, капсулами или т.п. Для композиций в форме таблеток композицию обычно готовят с добавками, например эксципиентами, такими как сахарид или целлюлоза, такими связующими, как крахмальная паста или метилцеллюлоза, наполнителями, разрыхлителями и другими добавками, которые обычно используют при изготовлении медицинских препаратов. Композиции для инъекций для парентерального введения обычно содержат соединение в подходящем для внутривенного введения растворе, таком как стерильный физиологический солевой раствор. Композиция может быть также приготовлена в виде суспензии в липиде или фосфолипиде, в липосомной суспензии или в водной эмульсии.

Способы получения таких лекарственных форм известны или будут очевидны специалистам; см., например, "Remington's Pharmaceutical Sciences" (17th Ed., Mack. Pub. Co, 1985). Композиция, предназначенная для введения, должна содержать количество выбранного соединения в фармацевтически эффективном количестве для осуществления усиления AMPA рецепторных токов у пациента.

ПРИМЕРЫ

Нижеследующие примеры лишь иллюстрируют изобретение, но никоим образом не ограничивают его.

Если нет других указаний, все температуры даны в °C.

Все спектры ¹H ЯМР получены в растворителе дейтерохлороформе с использованием в качестве внутреннего стандарта тетраметилсилана. Инфракрасные спектры (ИК) записаны с пленок на Fresnel кристалле в режиме ATI Mattson Gemini FTIR.

Примечание: Перегонку любых из

следующих соединений следует осуществлять крайне осторожно. Опасность выделения газообразных продуктов разложения возрастает с увеличением масштаба реакции. Альтернативный способ очистки с использованием активированного угля описан в примере 2, в способе В далее.

ПРИМЕР 1:

1-(Бензо-2,1,3-тиадиазол-5-илкарбонил) пиперидин (1)

Триметилалюминий (2М в толуоле; 3,0 мл, 6,0 ммоль) разбавляют в 30 мл дихлорметана, к этому добавляют пиперидин (0,55 г, 6,6 ммоль) и метил бензо-2,1,3-тиадиазол-5-карбоксилат (1,16 г, 6,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрируют до половины объема в роторном испарителе. Добавляют сухой толуол (25 мл) и реакционный раствор нагревают до 80°C в течение 1 часа. Добавляют дополнительно пиперидин (около 0,2 г) и температуру повышают до 100°C в течение 1 часа. Раствору дают остыть до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи, после чего реакцию гасят 10% лимонной кислотой и соляной кислотой. Этот раствор разбавляют этилацетатом и последовательно промывают 10% лимонной кислотой, насыщенным раствором вторичного кислого фосфата натрия и насыщенным раствором хлорида натрия, а затем сушат над безводным сульфатом натрия. Этот раствор концентрируют на двуокиси кремния и продукт элюируют смесью гексан/этилацетат (3: 1). В результате очистки перегонкой в круглодонной колбе (Kugelrohr) при 180°C и давлении 0,5 мм рт.ст., получают 1-(бензо-2,1,3-тиадиазол-5-илкарбонил)пиперидин (1) (1,29 г, 87%) в виде масла бледно-желтого цвета.

ИК: 2920, 2855, 1633, 1478, 1439, 1280, 1223, 1001, 816 и 748 см⁻¹.

¹H ЯМР (500 МГц) δ: 8,06 (1H, д, J=9, 1 Гц); 8,02 (1H, с); 7,63 (1H, т, J= 9,0 и 1,5 Гц); 3,77 (2H, шир. с); 3,40 (2H, шир. с); 1,72 (4H, шир. с) и 1,5 млд.д (2H, шир. с).

ПРИМЕР 2:

1-(Бензофуразан-5-илкарбонил) пиперидин (2) Способ А:

Бензофуразан-5-карбоновую кислоту (2,0 г, 12,2 ммоль) суспендируют в 10 мл дихлорметана. Добавляют карбонилдимидазол (2,0 г, 12,3 ммоль), что приводит к растворению с выделением газа. Полученный желтый раствор перемешивают в течение 40 мин при комнатной температуре, после чего добавляют пиперидин (1,2 г, 14,1 ммоль). Полученный раствор перемешивают в течение ночи и концентрируют на двуокиси кремния. Продукт элюируют смесью гексан/этилацетат (2: 1) и очищают перегонкой в круглодонной колбе (Kugelrohr) при 155-170°C и давлении 0,5 мм рт.ст. 1-(Бензофуразан-5-илкарбонил)пиперидин (2) (2,78 г, 99%), вначале представляющий масло бледно-желтого цвета, кристаллизуется при охлаждении. Т. пл. 88,5-90,5°C.

ИК: 2938, 2857, 1630, 1519, 1439, 1266, 1223, 996, 881, 816 и 740 см⁻¹

¹H ЯМР (500 МГц) δ: 7,90 (1H, д, J=9, 17 Гц); 7,84 (1H, с); 7,44 (1H, дд, J=9,0 и 1,4 Гц); 3,74 (2H, шир. с); 3,39 (2H, шир.

с); 1,72 (4Н, шир. с) и 1,57 млн.д (2Н, шир. с).

Способ В:

В 5-и литровую колбу загружают этилацетат (2,3 л) и карбонилдиимидазол (500,0 г, 2,48 моль), к этому добавляют 4-хлор-3-нитробензойную кислоту (402,5 г, 2,48 моль) порциями в течение 1 часа. Раствор перемешивают в течение еще 1,5 часов. В течение 2 часов по каплям добавляют пиперидин (222,2 г, 2,60 моль) и полученный раствор перемешивают еще в течение 4 часов. Реакционную смесь промывают последовательно

дважды 6 н. HCl раствором (600 мл), дважды насыщенным раствором бикарбоната натрия (250 мл) и, наконец, насыщенным раствором NaCl (250 мл). Органический раствор сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют, а растворитель удаляют в вакууме, получая 646 г (97%) 4-хлор-3-нитробензоил-пиперидина в виде кристаллического твердого вещества желтого цвета с т.пл. 76-77°C.

ИК: 1633, 1535 и 1440 см⁻¹.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,92 (1Н, д, J=1,5 Гц); 7,60 (1Н, д, J=8,1 Гц); 7,56 (1Н, дд, J=8,1 и 1,5 Гц); 3,70 (2Н, шир. с); 3,35 (2Н, шир. с); 1,0 (4Н, шир. с) и 1,56 млн.д (2Н, шир. с).

4-Хлор-3-нитробензоилпиперидин (539,2 г, 2,00 моля) растворяют в 2,93 л этиленгликоля в пятилитровой колбе при перемешивании и нагревании до 50°C. К этому раствору порциями в течение 40 мин добавляют азид натрия (137,0 г, 2,10 молей). После завершения добавления температуру повышают до 120°C в течение 2,5 часов и поддерживают эту температуру в течение 3 часов. Раствору дают остыть до 50°C и в это время в течение 5 минут добавляют дополнительно азид натрия (65,2 г, 1,00 моль). Температуру повышают до 120°C в течение 2,5 часов и поддерживают эту температуру в течение 4,5 часов, пока не прекращается выделение газа. Раствору дают остыть до комнатной температуры и в это время смесь разделяют между водой и этилацетатом (1,5 л каждого). Водную фазу экстрагируют трижды этилацетатом (300 мл). Объединенные органические фазы промывают 30 мл воды, дважды насыщенным раствором NaCl (200 мл) и, наконец, сушат над безводным сульфатом натрия. Отфильтрованный раствор упаривают, получая 345,5 г неочищенного 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)пиперидина.

Неочищенный (сырой)

1-(бензофуразан-5-илкарбонил)пиперидин (22 г) растворяют в 200 мл этилацетата при перемешивании. К раствору добавляют активированный уголь (11,0 г) и полученную суспензию нагревают до кипения с обратным холодильником, позволяют остыть до 60 °C и, наконец, фильтруют на целите. Оставшийся на фильтре активированный уголь снова суспендируют в 200 мл этилацетата, нагревают до кипения с обратным холодильником и снова фильтруют на целите. Отфильтрованную лепешку дважды промывают этилацетатом (50 мл) и полученный фильтрат концентрируют в роторном испарителе, получая 19,0 г масла, оранжевого цвета, которое отверждается при стоянии. Обесцвеченный продукт промывают

20 мл охлажденного льдом этанола, получая 13,1 г бледно-желтых кристаллов (2) с т. плавления 91,0-93,0°C.

ПРИМЕР 3:

1-(Бензофуроксан-5-илкарбонил) пиперидин (1)

Бензофуроксан-5-карбоновую кислоту (1 г, 5,6 ммоль) суспендируют при перемешивании в 15 мл дихлорметана и к этому добавляют карбонилдиимидазол (0,90 г, 5,6 ммоль). Происходит выделение газа и полученный раствор перемешивают в течение 40 мин, причем в это время добавляют при перемешивании пиперидин (0,5 г, 5,9 ммоль). Реакционный раствор концентрируют на двуокиси кремния и полученный продукт элюируют смесью гексан/этилацетат (3:1). В результате перекристаллизации из смеси 2-пропанол/гексан (1:10) получают 1-(бензофуроксан-5-илкарбонил)пиперидин (0,94 г, 69%) в виде твердого вещества желтого цвета с т.пл. 94,5-96,5°C.

ИК: 2938, 2855, 1620, 1612, 1528, 1487, 1435, 1257, 1233, 1018, 1000, 852, 811 и 747 см⁻¹.

¹H ЯМР (500 МГц) δ: 7,10-7,80 (3Н, шир. с), 3,72 (2Н, шир. с); 3,39 (2Н, шир. с); 1,72 (4Н, шир. с) и 1,54 млн.д (2Н, шир. с).

ПРИМЕР 4: Получение 4-фторпиперидина и 1,2,3,4-тетрагидропиперидина

N-Трифторацетил-4-гидроксипиперидин (7,92 г, 40 ммоль) суспендируют в 10 мл дихлорметана и охлаждают до -78°C. Добавляют трифторид диметиламиносеры (6,8 г, 42 ммоль) и суспензию оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляют 125 мл дихлорметана и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, что приводит к интенсивному бурлению. Дихлорметановый раствор затем сушат, промывая насыщенным раствором хлорида натрия, а затем обрабатывают безводным сульфатом магния. Растворитель удаляют в вакууме, а полученное масло оранжевого цвета перемешивают с 7,5 М КОН раствором в течение 1 часа при комнатной температуре. Этот продукт экстрагируют эфиром и сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют и эфир удаляют перегонкой при атмосферном давлении. Амины отгоняют при 95°C, в результате получают 0,7 г бесцветного масла, которое состоит из смеси 4-фторпиперидина/1,2,3,6-тетрагидропиперидина а.

ИК: 3317, 3293, 2968, 2955, 2943, 2929, 1451, 1427, 1418, 1377, 1279 и 1023 см⁻¹.

ПРИМЕР 5:

1-(Бензофуразан-5-илкарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидин (3) и

1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4-фторпиперидин (4)

Бензофуразан-5-карбоновую кислоту (0,75 г, 4,6 ммоль) суспендируют в 15 мл дихлорметана. К этой суспензии добавляют карбонилдиимидазол (0,75 г, 4,6 ммоль), что вызывает превращение реакционной смеси в желтый цвет по мере выделения газа. Раствор перемешивают в течение 30 минут, после чего добавляют смесь 4-фторпиперидина и 1,2,3,6-тетрагидропиперидина (0,7 г, примерно 7 ммоль), полученных как указано в примере

4. Раствор перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре, после чего реакционную смесь концентрируют на двуокиси кремния и продукты элюируют смесью гексан/этилацетат (3:1). Выделяют три компонента 100 мг, 200 мг и 300 мг, соответственно. Соединение, вышедшее вторым, отверждается при стоянии и его идентифицируют как 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин (3) по данным ЯМР. Т. плавления 68,5-70°C.

ИК: 1630, 1516, 1438, 1245, 1009, 881, 816, 741 и 629 см⁻¹.

¹H ЯМР (500 МГц) δ: 7,92 (1H, д, J=9,0 Гц); 7,88 (1H, с); 7,47 (1H, д, J= 9,0); 5,57-5,95 (2H, м); 4, 23 (1H, шир. с); 3,90-3,97 (2H, м); 3,53 (1H, шир. с); 2,33 (1H, шир. с) и 2,22 млн.д (1H, шир. с).

Компонент, который вышел третьим, перекристаллизовывают из смеси этилацетат/гексан (1:30), получая 200 мг белых кристаллов с т. плавления 124-125,5°C, и его идентифицируют как 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4'-фторпиридин (4) по данным ЯМР.

ИК: 1633, 1439, 1274, 1231, 1034, 923, 881 и 742 см⁻¹.

¹H ЯМР (500 МГц) δ: 7,93 (1H, д, J=9,0 Гц); 7,87 (1H, с); 7,44 (1H, д, J= 9,0 Гц); 4,9-5,1 (1H, м); 4,0-4,2 (1H, шир. с); 3,5-3,7 (2H, м); 3,4-3,5 (1H, шир. с); 1,72-2,1 млн.д (4H, м).

ПРИМЕР 6:

1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин (3)

Альтернативный способ

Более прямой способ получения 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (3) был осуществлен по способу примера 2, способу А, см. ранее, исходя из чистого тетрагидропиридина. Неочищенный продукт (выход 94%) очищают с помощью хроматографической обработки на силикагеле (гексан/этилацетат (1: 3)), в результате чего получают с выходом 74% кристаллы бледно-желтого цвета с т. плавления 82-83,5 °С. Предположительно другой кристаллический изомерф полученного ранее.

ПРИМЕР 7: Получение 4,4-дифторпиперидин/1,2,3,6-тетрагидро-4-фторпиперидина

N-Трифторацетил-4-пиперидон (10 г, 52 ммоль) суспендируют в 10 мл дихлорметана. К этой суспензии добавляют диэтиламиносульфуртрифторид (9,1 г, 56,5 ммоль). Реакция вначале протекает медленно, но через несколько минут смесь начинает бурно кипеть. Чтобы уменьшить интенсивность кипения, осуществляют охлаждение. Смесь перемешивают в течение ночи, разбавляют 125 мл дихлорметана и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, после чего происходит интенсивное образование пузырьков. Затем дихлорметан сушат насыщенным раствором хлорида натрия, а затем безводным сульфатом магния. Растворитель удаляют в вакууме и полученное масло оранжевого цвета перемешивают с 7,5 М КОН раствором в течение 1 часа при комнатной температуре. Продукт экстрагируют эфиром, полученный раствор сушат над безводным сульфатом

магния и фильтруют. Эфир отгоняют при атмосферном давлении, а продукт отгоняют при 105-125°C, получая 4,5 г бледно-желтого масла, состоящего из смеси 4,4-дифторпиперидина/1,2,3,6-тетрагидро-4-фторпиперидина.

ИК: 2960, 1357, 1265, 1146, 1117, 987, 952, 814 и 792 см⁻¹.

ПРИМЕР 8:

1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4,4-дифторпиперидин (5) и 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-1,2,3,6-тетрагидро-4-фторпиридин (6)

Бензофуразан-5-карбоновую кислоту (0,75 г, 4,6 ммоль) активируют в 15 мл дихлорметана карбонилдимидазолом, по способу примера 4. Смесь

4,4-дифторпиперидина и 1,2,3,6-тетрагидро-4-фторпиридина (0,7 г), полученную по способу примера 7, добавляют к раствору и продукт элюируют смесью гексан/этилацетат (3:1), получая два компонента. Компонент, элюированный первым, перекристаллизовывают из смеси этилацетат/гексан (1:5), получая 480 мг твердого вещества с т.пл. 148-149°C, и его идентифицируют как

1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4,4'-дифторпиперидин (5).

ИК: 1642, 1440, 1365, 1266, 1123, 1086, 936, 822, 817, 737 и 607 см⁻¹.

¹H ЯМР (500 МГц) δ: 7,96 (1H, д, J=9, 5 Гц); 7,90 (1H, с); 7,45 (1H, т, J= 8,8 и 1,1 Гц); 3,8-4,1 (2H, шир. с); 3,5-3,7 (2H, шир. с) и 1,9-2,2 млн.д (4H, шир. д).

Компонент, элюированный вторым, перекристаллизовывают из смеси этилацетат/гексан (1: 10), получая 180 мг твердого продукта с т. плавления 102-105°C, и его идентифицируют как 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-1,2,3,6-тетрагидро-4-фторпиридин (6).

ИК: 1639, 1436, 1361, 1241, 1146, 1007, 828, 817, 742 и 605 см⁻¹.

¹H ЯМР (500 МГц) δ: 7,94 (1H, д, J=9,0 Гц); 7,90 (1H, с); 7,46 (1H, д, J= 9,0 Гц); 5,1-5,4 (1H, м); 4,3 (1H, шир. с); 4,0 (2H, шир. с); 3,65 (1H, шир. с) и 2,30-2,55 млн.д (2H, шир. д).

ПРИМЕР 9:

4-(бензофуразан-5-илкарбонил)морфолин (7)

4-(бензофуразан-5-илкарбонил)морфолин получают по способу примера 2 (способ А), используя морфолин вместо пиперидина. Продукт получают с выходом 65% в виде бледного кристаллического твердого вещества с т. плавления 148-150°C.

ИК: 1638, 1522, 1439, 1276, 1108, 1003 и 614 см⁻¹.

¹H ЯМР (500 МГц) δ: 7,94 (1H, д, J=9,2 Гц); 7,88 (1H, с); 7,45 (1H, д, J=9,2 Гц) и 3,50-3,90 (8H, м) м.д.

ПРИМЕР 10:

1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4-цианопиперидин (8)

Способ А

1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4-цианопиперидин получают по способу примера 2 (Способ А), используя 4-цианопиперидин вместо пиперидина. Продукт получают с выходом 74%, с т. плавления 190-192 °С после хроматографической очистки на силикагеле, используя в качестве элюента

смесь этилацетат/метанол (95:5).

ИК: 1675, 1611, 1431, 1261 и 1226 см^{-1} .

^1H ЯМР (500 МГц) δ : 7,93 (1H, д, $J=9,2$ Гц); 7,88 (1H, с); 7,46 (1H, д, $J=9,1$); 5,30-5,50 (2H, м); 4,60-4,70 (1H, м); 3,75-3,85 (1H, м); 2,90-3,25 (2H, м); 2,40-2,50 (1H, м) и 1,60-2,10 млн.д (4H, м).

Способ В

1-(Бензофуразан-5-илкарбонил)-4-карбоксамидопиперидин (2,50 г, 9,11 ммоль) растворяют в CHCl_3 (90 мл) и обрабатывают тионилхлоридом (1,65 г, 13,8 ммоль). Реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 30 минут и в это время раствор становится мутным. Добавляют дополнительно тионилхлорид (1,52 г, 12,8 ммоль) и реакционную смесь нагревают дополнительно 1,5 часа. После того, как раствор охлаждают до комнатной температуры, его разбавляют CH_2Cl_2 , промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и сушат над сульфатом натрия. Продукт концентрируют на силикагеле и элюируют смесью гексан/этилацетат (1:1). Полученное соединение обесцвечивают активированным углем в этилацетате, получая

1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4-цианопиперидин (0,570 г, 24%) (51% в расчете на выделенный исходный материал) в виде масла, которое кристаллизуется при стоянии в виде бледного твердого вещества. Т. плавления 104-107°C.

ИК: 2240, 1735, 1633, 1435, 1271 и 1236 см^{-1} .

^1H ЯМР (500 МГц) δ : 7,96 (1H, дд, $J=9,0$ и 1,2 Гц); 7,88 (1H, дд, $J=1,7$ и 0,7 Гц); 7,44 (1H, дд, $J=9,1$ и 1,6 Гц); 3,60-4,00 (4H, м); 2,95-3,05 (1H, м) и 1,80-2,15 млн.д (4H, м).

ПРИМЕР 11:

1-(Бензофуразан-5-илкарбонил)-4-гидроксиперидин (9)

1-(Бензофуразан-5-илкарбонил)-4-гидрокси-пиперидин получают по способу примера 2 (способ А), используя 4-гидроксипиперидин вместо пиперидина. Продукт получают с выходом 45% и т.плавления 132-136°C после хроматографической очистки на силикагеле, используя этилацетат в качестве элюента.

ИК: 1614 и 1446 см^{-1} .

^1H ЯМР (200 МГц) δ : 7,95 (1H, д, $J=9,3$ Гц); 7,86 (1H, с); 7,44 (1H, дд, $J=9,2$ и 1,3 Гц); 4,0-4,25 (2H, м); 3,1-4,0 (3H, м); 1,8-2,1 (2H, м) и 1,5-1,8 (3H, м) м.д.

^{13}C ЯМР (125 МГц) δ : 33,6, 34,5, 39,3, 44,6, 66,5, 114,6, 117,5, 130,6, 139,1, 148,5, 148,6 и 167,5 млн. д.

ПРИМЕР 12:

1-(Бензофуразан-5-илкарбонил)тиоморфолин (10)

1-(Бензофуразан-5-илкарбонил)тиоморфолин получают по способу примера 2 (способ А), используя тиоморфолин вместо пиперидина. Продукт получают с выходом 58% и т.плавления 144-146 °C в виде бледного кристаллического вещества.

ИК: 2912, 1632, 1557, 1434, 1292, 1231, 1208, 957, 941, 880, 825, 741 и 616 см^{-1} .

^1H ЯМР (500 МГц) δ : 7,94 (1H, д, $J=9,6$ Гц); 7,86 (1H, с); 7,41 (1H, д, $J=9,2$ Гц); 4,06 (2H, шир. с); 3,73 (2H, шир. с); 2,78 (2H, шир. с) и 2,62 м. д. (2H, шир. с).

ПРИМЕР 13:

1-(Бензофуразан-5-илкарбонил)пирролидин (11)

1-(Бензофуразан-5-илкарбонил)пирролидин и получают по способу примера 2 (способ А), используя пирролидин вместо пиперидина. Продукт получают с выходом 61% и т.плавления 97,8-99,3°C.

ИК: 2957, 2878, 1632, 1619, 1514, 1471, 1432, 1194, 1009, 882, 822, 786 и 742 см^{-1} .

^1H ЯМР (500 МГц) δ : 7,96 (1H, с); 7,91 (1H, д, $J=9,0$ Гц); 7,58 (1H, д, $J=9,5$ Гц); 3,69 (2H, т, $J=6,6$ Гц); 3,50 (2H, т, $J=6,5$ Гц); 2,01 (2H, кв, $J=6,6$ Гц) и 1,96 м.д. (2H, т, $J=6,5$ Гц).

ПРИМЕР 14:

1-(Бензофуразан-5-илкарбонил)-3-пирролин (12)

1-(Бензофуразан-5-илкарбонил)-3-пирролин и получают по способу примера 2 (способ А), используя 3-пирролин вместо пиперидина. Продукт получают с выходом 65% и т.плавления 117-118 °C в виде бледного кристаллического вещества.

ИК: 3072, 2862, 1633, 1609, 1562, 1535, 1524, 1471, 1460, 1432, 1408, 1360, 1304, 1192, 1156, 1012, 882, 834, 822, 769, 744, 695 и 684 см^{-1} .

^1H ЯМР (500 МГц) δ : 8,00 (1H, с) 7,93 (1H, д, $J=9,7$ Гц); 7,58 (1H, д, $J=9,3$ Гц); 5,97 (1H, м); 5,80 (1H, м); 4,50 (2H, с) и 4,30 млн.д (2H, с).

ПРИМЕР 15:

1-(Бензофуразан-5-илкарбонил)-4-метилпиперидин (13)

1-(Бензофуразан-5-илкарбонил)-4-метилпиперидин получают по способу примера 2 (способ А), используя 4-метилпиперидин вместо пиперидина. Продукт получают с выходом 67% и т.плавления 86-87°C.

ИК: 1633, 1441 и 1239 см^{-1} .

^1H ЯМР (500 МГц) δ : 7,92 (1H, д, $J=9,5$ Гц); 7,90 (1H, с); 7,44 (1H, д, $J=9,0$ Гц); 4,50-4,70 (1H, м); 3,65-3,80 (1H, м); 3,05-3,15 (1H, м); 2,80-2,90 (1H, м); 1,75-1,85 (1H, м); 1,60-1,75 (2H, м); 1,20-1,30 (1H, м); 1,05-1,20 (1H, м) и 1,00 млн.д (3H, д, $J=6$ Гц).

ПРИМЕР 16:

1-(Бензофуразан-5-илкарбонил)гексаметиленимин (14)

1-(Бензофуразан-5-илкарбонил)гексаметиленимин получают по способу примера 2 (способ А), используя гексаметиленимин вместо пиперидина. Продукт получают с выходом 67% и т. плавления 86-87 °C после хроматографической очистки на силикагеле, используя в качестве элюента смесь гексан/этилацетат (1: 1).

ИК: 1631, 1428, 1273 и 743 см^{-1} .

^1H ЯМР (500 МГц) δ : 7,91 (1H, дд, $J=8,6, 0,6$ Гц); 7,82 (1H, с); 7,44 (1H, дд, $J=9,2, 0,8$ Гц); 3,72 (2H, т, $J=3,9$ Гц); 3,43 (2H, т, $J=3,9$ Гц); 1,88 (2H, т, $J=3,9$ Гц) и 1,60-1,70 м.д. (6H, м).

ПРИМЕР 17:

1-(Бензофуразан-5-илкарбонил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (15)

1-(Бензофуразан-5-илкарбонил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4,5] декан получают по способу примера 2 (способ А), используя 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (этиленкеталь 4-пиридон) вместо

пиперидина. Продукт получают с выходом 54% и т.плавления 88-90°C.

ИК: 1638, 1440, 1268, 1120, 1081 и 742 см⁻¹.

¹H ЯМР (500 МГц) δ: 7,91 (1H, дд, J=9,0 и 1,0 Гц); 7,87 (1H, дд, J=1,6 и 0,9 Гц); 7,45 (1H, дд, J=9,2 и 1,2 Гц); 4,00 (4H, с); 2,80-3,95 (2H, шир. с); 2,45-2,65 (2H, шир. с); 1,75-1,90 (2H, шир. с) и 1,65-1,75 м.д. (2H, шир. с).

ПРИМЕР 18:

1-(Бензофуразан-5-илкарбонил)-4-пиперидон (16)

1-(Бензофуразан-5-илкарбонил)-4-пиперидон получают по способу примера 2 (способ А), используя 4-пиперидон вместо пиперидина. Продукт получают с выходом 30% и т.плавления 136-139°C.

ИК: 1715, 1637, 1433, 1270 и 1238 см⁻¹.

¹H ЯМР (500 МГц) δ: 7,96 (1H, дд, J=9,6, 1,0 Гц); 7,94 (1H, с); 7,49 (1H, д, J=9,6 Гц); 3,70-4,20 (4H, с) и 2,30-2,80 м.д. (4H, шир. с).

ПРИМЕР 19:

1-(Бензофуразан-5-илкарбонил)-4-метоксипиридин (17)

1-(Бензофуразан-5-илкарбонил)-4-метоксипиридин (840 мг, 3,40 ммоль) растворяют в диметилформамиде (12 мл) и обрабатывают 60% гидридом натрия (150 мг, 3,75 ммоль) в течение 30 минут. Добавляют метилиодид (650 мг, 4,54 ммоль) и через 3 часа при комнатной температуре реакционную смесь обрабатывают еще таким же количеством гидрида натрия и метилиодида, что и раньше, и оставляют выстаиваться на 16 часов. Реакционный раствор разбавляют водой и продукт экстрагируют этилацетатом. Органический раствор промывают водой и насыщенным раствором хлорида натрия и сушат над сульфатом магния. Сырой продукт очищают, обесцвечивая активированным углем в этаноле, дважды обрабатывают хроматографически на силикагеле, элюируя смесью гексан/этилацетат (2: 1) и, наконец, осуществляют перегонку в круглодонной колбе (kugelrohr) при 125-140°C, получая 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4-метоксипиридин (269 мг, 30%) в виде бледно-желтого масла.

ИК: 1639, 1440, 1274, 1101 и 1089 см⁻¹.

¹H ЯМР (500 МГц) δ: 7,91 (1H, дд, J=9,2 Гц); 7,85 (1H, т, J=1,1 Гц); 7,43 (1H, дд, J= 9,2, 1,2 Гц); 3,90-4,05 (1H, м); 3,55-3,72 (2H, м); 3,53 (1H, септ, J= 3,5 Гц); 3,38 (3H, с); 3,20-3,35 (1H, м); 1,90-2,02 (2H, м); 1,65-1,85 (2H, м) и 1,65 м.д. (1H, м).

ПРИМЕР 20:

1-(Бензофуразан-5-илкарбонил)декадейтеропиридин (18)

Бензофуразан-5-карбоновую кислоту (0,9070 г, 5,526 ммоль) суспендируют в 15 мл метилхлорида, к этому раствору добавляют карбонилдимидазол (0,9027 г, 5,567 ммоль). Реакционная смесь становится темной по мере выделения газа. Этот раствор перемешивают в течение 30 минут и в этот момент добавляют пиперидин-d¹¹ (0,5125 г, 5,437 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение двух часов при комнатной температуре, концентрируют на силикагеле и элюируют смесью гексан/этилацетат (2:1), получая

1-(бензофуразан-5-илкарбонил)

декадейтеропиридин (911,1 мг, 69%) в виде бледного кристаллического твердого вещества с т. плавления 88-89°C.

ИК: 2213, 2113, 1624, 1517, 1416, 1233, 1103, 970, 930, 897, 881, 872, 772, 740 и 605 см⁻¹.

¹H ЯМР (500 МГц) δ 7,91 (1H, д, J=9,8 Гц); 7,84 (1H, с) и 7,44 м.д. (1H, дд, J=9,4, 1,4 Гц).

ПРИМЕР 21: In vitro физиологическое тестирование

Физиологическое действие соединений настоящего изобретения тестируют in vitro с помощью срезов крысиного гиппокампа следующим способом. Возбуждающие реакции (поле EPSP) измеряют в срезах гиппокампов, которые находятся в регистрирующей камере, в которую непрерывно подают искусственную спинномозговую жидкость (ACSF). В течение 15-30 минутных интервалов перфузионную среду заменяют средой, содержащей различные концентрации тестируемых соединений. Реакции, зарегистрированные непосредственно до и в конце перфузии лекарства, налагают для расчета процента повышения EPSP амплитуды.

Для проведения этих тестов гиппокамп удаляют у анестезированных двухмесячных крыс штамма Спраг-Дуули и приготавливают in vitro срезы (толщиной 400 мкм), которые помещают в камеру с интерфейсом при 35 °C, используя обычную методику (см. , например, Dunwiddie and Lynch, J. Physiol., 276:353-367 (1978)). В камеру постоянно подают со скоростью 0,5 мл/мин ACSF, содержащую (в mM): NaCl 124, KCl 3, KH₂PO₄ 1,25, MgSO₄ 2,5, CaCl₂ 3,4, NaHCO₃ 26, глюкозу 10 и L-аскорбат 2. Биполярный нихромовый стимулирующий электрод помещают в дендритный слой (stratum radiatum) гиппокампального субполя CA1 вблизи границы субполя CA3.

Импульс тока (0,1 мксек) через стимулирующий электрод активирует популяцию Schaffer-соединительных волокон (SC), которые выходят из нейронов в подразделе CA3 и оканчиваются в синапсах на дендритах CA1 нейронов. Активация этих синапсов заставляет их выделять трансмиссерный глутамат. Глутамат связывается с постсинаптическими AMPA рецепторами, которые затем кратковременно открывают связанные с ними ионные каналы и дают возможность току натрия проникать в постсинаптическую клетку. Этот ток приводит к созданию напряжения во внеклеточном пространстве (поле EPSP), которое записывается регистрирующим электродом с высоким сопротивлением, расположенным в середине stratum radiatum CA1.

Для экспериментов, суммированных в таблице, интенсивность стимулирующего тока устанавливают такой, чтобы получить половину максимальных значений; EPSP (обычно около 1,5-2,0 мВольт). Парные стимулирующие импульсы подают каждые 40 сек с межимпульсными интервалами 200 мксек, см. далее. Поле EPSP второй реакции оцифровывают и анализируют для определения амплитуды. Если реакции оказываются стабильными в течение 15-30 минут (базовая линия), тестовые соединения

добавляют в перфузионные линии в течение около 15 минут. Затем перфузию возвращают к регулярной ACSF.

Используют стимуляцию парными импульсами, так как стимуляция SC волокон частично активирует интернейроны, которые создают ингибирующий постсинаптический потенциал (IPSP) в пирамидальных клетках CA1. Это сдвигает вперед типичные значения IPSP обычных значений после того, как EPSP достигает своего пика. Это ускоряет реполяризацию и укорачивает фазу затухания EPSP и это может частично маскировать эффекты тестируемых соединений. Одной из связанных с этим особенностей сдвига вперед IPSP является то, что у него нет возможности реактивировать в течение нескольких сотен миллисекунд после стимулирующего импульса. Это явление можно использовать, чтобы с выгодой исключить IPSP, подавая парные импульсы, разделенные 200 миллисекундами, и используя вторую ("праймрованную") реакцию для анализа результатов.

Результаты в первой колонке таблицы показывают оценку концентраций каждого из протестированных соединений, которая требуется для повышения амплитуды поля EPSP до величины на 10% выше базового уровня. Величины в большинстве случаев установлены путем интерполяции, но в других случаях путем экстраполяции из определенных значений.

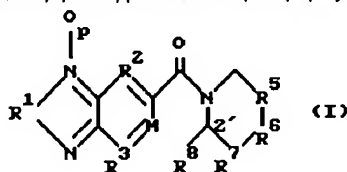
ПРИМЕР 22: Поведенческое тестирование

Результаты во второй колонке таблицы демонстрируют минимальную эффективную дозу (МЭД = MED_{50}) для активности в модели для крыс с использованием метамфетамина, для оценки эффективности нейрорегуляторных лекарств для лечения шизофрении (Larson et al., Brain Res., ранее). Записаны дозы, которые снижают гиперактивность и/или стереотипическую активность, индуцированную острым введением 2 мг/кг метамфетамина двухмесячным крысам штамма Спраг-Дулли. Активность регистрируют в течение 90 минут, используя два ряда множественных, парных инфракрасных диод-детекторов с тем, чтобы нижний ряд детектировал передвижение, а верхний ряд детектировал поведение хвоста. Данные собирают и хранят в персональном компьютере для последующего анализа.

Хотя настоящее изобретение было описано со ссылкой на конкретные методики и воплощения, следует понимать, что, не выходя за рамки объема и сути изобретения, можно осуществить его различные модификации.

Формула изобретения:

1. Производные бензофуразана или бензо-2,1,3-тиадиазола общей формулы I



где R^1 представляет кислород или серу;
 R^2 и R^3 независимо выбирают из группы, состоящей из $-N=$, $-CR=$ и $-CX=$;

M представляет $-N-$ или $=CR^4$, где R^4 и

R^8 независимо представляют R или вместе образуют один связующий фрагмент, связывающий M с вершиной кольца 2', причем связующий фрагмент выбирают из группы, состоящей из простой связи, $-CRR'$, $-CR=CR'$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S(O)_2-$, $-NR-$ и $-N=$; и

R^5 и R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из $-(CRR')_n-$, $-C(O)-$, $-CR=CR'$, $-CR=CX-$, $-CRX-$, $-CXX'-$, $-S-$ и $-O-$, и

R^6 выбирают из группы, состоящей из $-(CRR')_m-$, $-C(O)-$, $-CR=CR'$, $-CRX-$, $-CXX'-$, $-S-$ и $-O-$; где X и X' независимо выбирают из $-Br$, $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NRR'$, $-C(O)R-$, $-CO_2R$ или $-CONRR'$, где две группы R или R' у одной группы X или у двух соседних групп X могут вместе образовывать кольцо, R и R' независимо выбирают из (i) водорода, (ii) C_1-C_6 разветвленного или неразветвленного алкила или C_3-C_5 циклоалкила, который может быть незамещенным или может быть замещен одной или более функциональной группой, выбранной из галогена, нитро, алкокси, гидроксид, алкилтио, amino, кето, альдегида, карбоновой кислоты, сложного эфира карбоновой кислоты или амида карбоновой кислоты, и где две такие алкильные группы у одного атома углерода или у соседних атомов углерода могут вместе образовывать кольцо, и (iii) арила, который может быть незамещенным или может быть замещен одной или более функциональной группой, выбранной из водорода, нитро, алкокси, гидроксид, арилокси, алкилтио, amino, кето, альдегида, карбоновой кислоты, сложного эфира карбоновой кислоты или амида карбоновой кислоты, m и n независимо равны 0 или 1, p и q независимо равны 0, 1 или 2, где "алкокси" обозначает алкильный эфир, а "алкилтио" обозначает алкильный тиоэфир, где "алкил" содержит от одного до семи атомов углерода; "арил" обозначает замещенный или незамещенный одновалентный ароматический радикал, содержащий одно кольцо или несколько конденсированных колец, включая гетероциклические ароматические кольцевые системы, содержащие один или несколько атомов азота, кислорода или серы в кольце, такие как фенил, нафтил, имидазол, фурил, пиррол, пиридил и индол, и "арилокси" обозначает арильный эфир.

2. Соединение по п. 1, где R и R' независимо выбирают из (i) водорода, (ii) C_1-C_6 разветвленного или неразветвленного алкила или C_3-C_6 циклоалкила, который может быть незамещенным или может быть замещен одной или более функциональной группой, выбранной из водорода, нитро, алкокси, гидроксид, алкилтио, amino, кето, альдегида, карбоновой кислоты, сложного эфира карбоновой кислоты или амида карбоновой кислоты, и где две такие алкильные группы у одного атома углерода или у соседних атомов углерода могут вместе образовывать кольцо.

3. Соединение по п. 1, где R^2 и R^3 представляют $-CR-$, а M представляет $=CR^4$.

4. Соединение по п. 3, где $p=0$, R^1 представляет кислород, а R^4 и R^8 представляют водород.

5. Соединение по п. 4, где R^5 и

R^7 представляют $-(CRR')_n$, а R^6 представляет $-(CRR')_m$.

6. Соединение по п. 5, где R и R' представляют водород, а $m = n = 1$, причем указанное соединение является 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)пиперидином.

7. Соединение по п. 3, где $p = 0$, R^1 представляет серу, R^4 , R^8 , R и R' представляют водород и $m = n = 1$, причем указанное соединение является 1-(бензо-2,1,3-тиадиазол-5-илкарбонил)пиперидином.

8. Соединение по п. 4, где R^5 представляет $-CR = CX-$, R^6 представляет $-(CRR')_m$, R^7 представляет $-(CRR')_n$, а $m = 0$.

9. Соединение по п. 8, где R и R' представляют водород.

10. Соединение по п. 9, где X представляет фтор, а $n = 1$, причем указанное соединение является 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4-фтор-1,2,3,6-тетрагидропиридином.

11. Соединение по п. 4, где R^5 представляет $-CR = CR'$, R^6 представляет $-(CRR')_m$, R^7 представляет $-(CRR')_n$, а $m = 0$.

12. Соединение по п. 11, где R и R' представляют водород.

13. Соединение по п. 12, где $n = 1$, причем указанное соединение является 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридином.

14. Соединение по п. 4, где R^5 и R^7 представляют $-(CRR')_n$, а R^6 представляет $-C(O)-$, $-CRX-$, $CXX'-$, $-O-$ или $-S-$.

15. Соединение по п. 14, где R^6 представляет $-CXX'-$, R и R' представляют водород, $n = 1$, а X представляет фтор, причем указанное соединение является 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4',4'-дифторпиперидином.

16. Соединение по п. 14, где R^6 представляет $-CRX-$, R и R' представляют водород, а $n = 1$.

17. Соединение по п. 16, где указанное соединение выбирают из 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4'-фторпиперидина, 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4'-цианолиперидина и 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4'-гидроксипиперидина.

18. Соединение по п. 14, где R^6 представляет $-O-$, $-S-$ или $-C(O)-$, $n = 1$, а R и R' представляют водород, причем указанное соединение выбирают из 4-(бензофуразан-5-илкарбонил)морфолина, 4-(бензофуразан-5-илкарбонил)тиоморфолина и 4-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4-пиперидона.

19. Соединение по п. 1, где M представляет $= CR^4$, где R^4 и R^8 вместе

образуют отдельный связующий фрагмент, связывающий M с вершиной кольца 2', причем этот связующий фрагмент представляет простую связь, $-CRR'-$, $-CR = CR'$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NR-$ или $-N=$.

5 20. Соединение по п. 19, где R^2 и R^3 представляют $-CR =$.

21. Соединение по п. 20, где $p = 0$, R^1 представляет кислород, R^5 и R^7 представляют $-(CRR')_n$, а R^6 представляет $-(CRR')_m$.

22. Соединение по п. 21, где $n = 1$.

23. Соединение по п. 21, где связующим фрагментом является $-CRR'-$, $-O-$, $-S-$ или $-N=$.

24. Соединение по п. 23, где связующим фрагментом является $-O-$.

15 25. Соединение по любому из пп. 1-24, предназначенные для использования совместно с фармацевтически приемлемым носителем для усиления AMPD рецепторных функций у млекопитающего.

20 26. Способ лечения расстройств памяти или других познавательных функций, вызванных гипоглутаматергическим состоянием или дефицитом количества или эффективности возбуждающих синапсов, или количества ДМРА рецепторов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по п. 1.

25 27. Способ по п. 26 для лечения шизофрении или шизофренического поведения, возникающих из-за кортикал/стриарного дисбаланса, вызванного гипоглутаматергическим состоянием или дефицитом количества или эффективности возбуждающих синапсов или количества ДМРА рецепторов.

30 28. Соединение по п. 25, используемое для облегчения изучения поведения, зависящего от функционирования AMPA рецепторов.

35 29. Способ по п. 26, по которому вводят субъекту соединение по любому из пп. 2-18.

40 30. Способ по п. 26, где указанное соединение выбирают из группы, состоящей из:

1-(бензофуразан-5-илкарбонил)пиперидина, 1-(бензо-2,1,3-тиадиазол-5-илкарбонил)пиперидина, 45 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4-фтор-1,2,3,6-тетрагидропиридина, 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4'-фторпиперидина, 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4',4'-дифторпиперидина, 50 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4'-цианолиперидина, 1-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4'-гидроксипиперидина, 4-(бензофуразан-5-илкарбонил)морфолина, 4-(бензофуразан-5-илкарбонил)тиоморфолина и 55 4-(бензофуразан-5-илкарбонил)-4-пиперидона

Соед. №	R ^A	R ^B	R ^C	Amp ¹ мкМ	MED ² _s мг/кг	MED ³ _c мг/кг	MED ⁴ _o мг/кг
CX516	CHCH	CH ₂	CH ₂	50	10	15	5
1	S	CH ₂	CH ₂	<100	NT	NT	NT
2	O	CH ₂	CH ₂	3	0,1	0,1	0,01
3	O	CH ₂	CH	100	NT	NT	NT
4	O	CH ₂	CHF	30	1	NT	NT
5	O	CH ₂	CF ₂	50	1	NT	NT
6	O	CH ₂	CF	30	NT	NT	NT
7	O	CH ₂	O	3	ND	0,1	NT
8	O	CH ₂	CHCN	1	ND	0,1	NT
9	O	CH ₂	CHON	20	ND	0,1	0,01

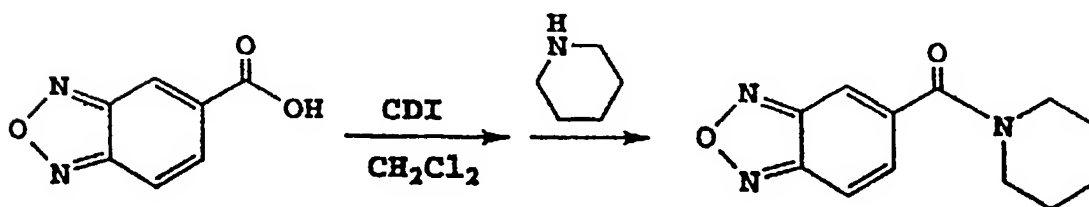
¹ Концентрация соединения, которая вызывает 10% повышение амплитуды поля EPSP в поле CA1 среза типпокампа крысы.

² Минимальная эффективная доза, которая приводит к статистически значимому улучшению в поведении в модели шизофрении на животных.

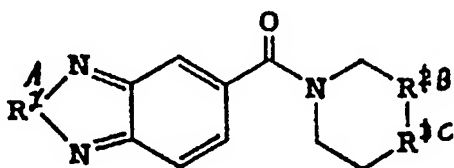
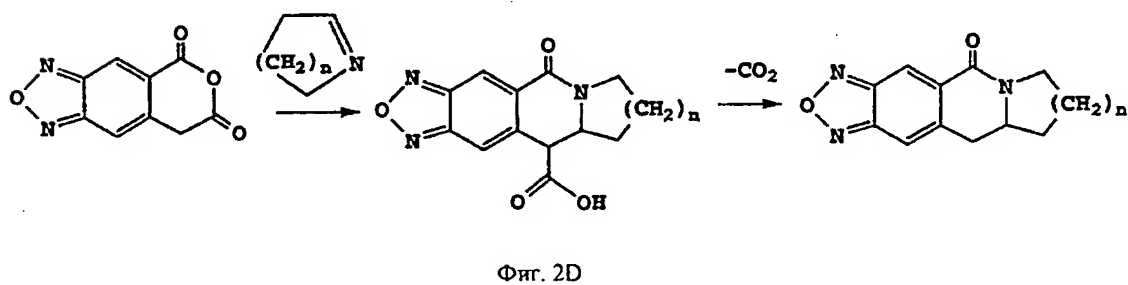
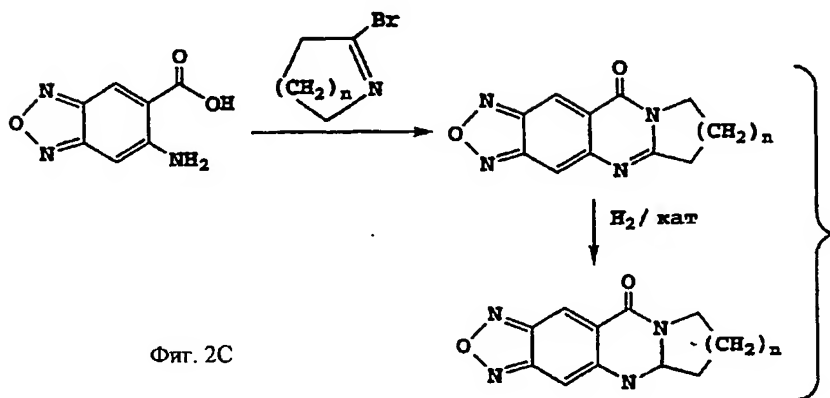
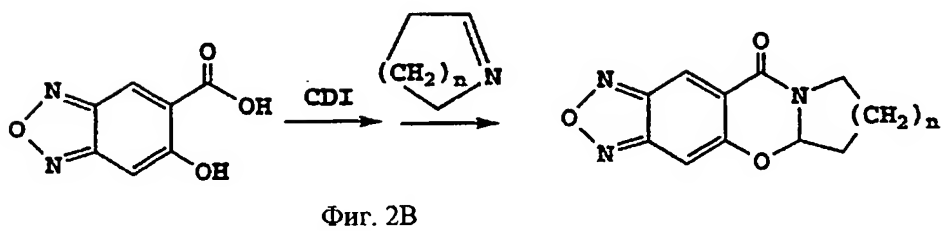
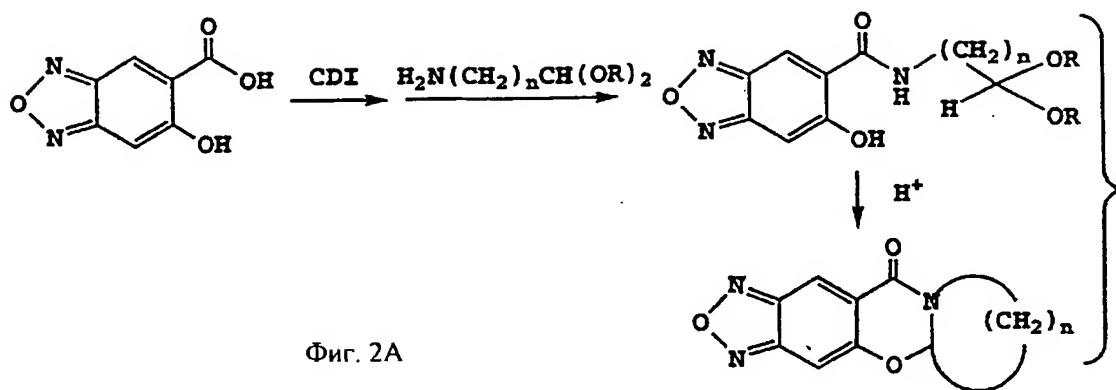
³ Минимальная эффективная доза, которая приводит к статистически значимому улучшению в поведении в задаче с лабиринтом с 8 радиальными дорожками для улучшения познавательной способности/памяти.

⁴ Минимальная эффективная доза, которая приводит к статистически значимому улучшению в поведении в модели депрессии на животных.

NT - тест не проводился; ND - не определено.



Фиг. 1



PCT

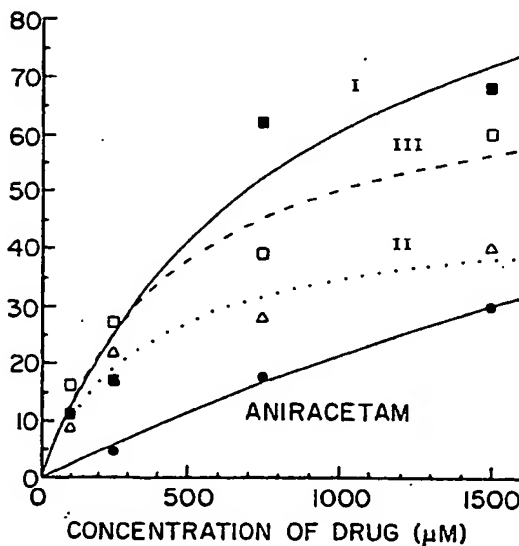
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<p>(51) International Patent Classification ⁵ : C07D 317/68, 319/18, 241/42 C07D 235/06, 263/56, 405/06 A61K 31/36</p>	<p>A1</p>	<p>(11) International Publication Number: WO 94/02475 (43) International Publication Date: 3 February 1994 (03.02.94)</p>
<p>(21) International Application Number: PCT/US93/06916 (22) International Filing Date: 23 July 1993 (23.07.93) (30) Priority data: 07/919,512 24 July 1992 (24.07.92) US (60) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US 07/919,512 (CIP) Filed on 24 July 1992 (24.07.92) (71) Applicant (for all designated States except US): THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA [US/US]; 300 Lakeside Drive, 22nd Floor, Oakland, CA 94612-3550 (US).</p>		<p>(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): LYNCH, Gary, S. [US/US]; 4 Gibbs Court, Irvine, CA 92715 (US). ROGERS, Gary, A. [US/US]; 3056 Foothill Road, Santa Barbara, CA 93105 (US). (74) Agent: REITER, Stephen, E.; Pretty, Schroeder, Brueggemann & Clark, 444 South Flower Street, Suite 2000, Los Angeles, CA 90071 (US). (81) Designated States: AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, US, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i></p>

(54) Title: DRUGS THAT ENHANCE SYNAPTIC RESPONSES MEDIATED BY AMPA RECEPTORS



(57) Abstract

Compounds useful for enhancing synaptic responses mediated by AMPA receptors are disclosed, as are methods for the preparation thereof, and methods for their use for treatment of subjects suffering from impaired nervous or intellectual functioning due to deficiencies in the number of excitatory synapses or in the number of AMPA receptors. The invention compounds can also be used for the treatment of non-impaired subjects for enhancing performance in sensory-motor and cognitive tasks which depend on brain networks utilizing AMPA receptors and for improving memory encoding.

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AT	Austria	FR	France	MR	Mauritania
AU	Australia	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	United Kingdom	NE	Niger
BE	Belgium	GN	Guinea	NL	Netherlands
BF	Burkina Faso	GR	Greece	NO	Norway
BG	Bulgaria	HU	Hungary	NZ	New Zealand
BJ	Benin	IE	Ireland	PL	Poland
BR	Brazil	IT	Italy	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Romania
CA	Canada	KP	Democratic People's Republic of Korea	RU	Russian Federation
CF	Central African Republic	KR	Republic of Korea	SD	Sudan
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SE	Sweden
CH	Switzerland	LJ	Liechtenstein	SI	Slovenia
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovak Republic
CM	Cameroon	LU	Luxembourg	SN	Senegal
CN	China	LV	Latvia	TD	Chad
CS	Czechoslovakia	MC	Monaco	TG	Togo
CZ	Czech Republic	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DE	Germany	ML	Mali	US	United States of America
DK	Denmark	MN	Mongolia	UZ	Uzbekistan
ES	Spain			VN	Viet Nam
FI	Finland				

DRUGS THAT ENHANCE SYNAPTIC RESPONSES
MEDIATED BY AMPA RECEPTORS

ACKNOWLEDGEMENT

This invention was made with United States Government support under Grant No. AFOSR 89-0383, awarded by the Air Force Office of Scientific Research. The United States Government has certain rights in the invention in the United States.

FIELD OF INVENTION

The present invention relates to novel compounds which are useful, for example, in the prevention of cerebral insufficiency, to enhance receptor functioning in synapses in those brain networks responsible for higher order behaviors, and the like. In a particular aspect, the invention relates to methods for the use of the compounds disclosed herein, and to methods for the preparation thereof.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Excitatory synaptic currents at many (probably most) sites in telencephalon (cortex, limbic system, striatum; about 90% of human brain) and cerebellum occur when the transmitter glutamate is released by input axons onto what are usually referred to as the α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid (AMPA), or AMPA/quisqualate, receptors. Drugs that enhance these receptor currents will facilitate communication in brain networks responsible for perceptual-motor integration and

higher order behaviors. It is also known from the literature [see Arai and Lynch in Brain Research, in press] that such drugs will promote the formation of long-term potentiation, a physiological effect widely held to encode
5 memory.

For example, Ito et al., J. Physiol. Vol. 424:533-543 (1990), discovered that aniracetam, N-anisoyl-2-pyrrolidinone, enhances AMPA receptor mediated currents without affecting currents generated by other
10 classes of receptors. Unfortunately, however, the drug is effective only at high concentrations (~1.0 mM) applied directly to the brain. The low potency, limited solubility, and peripheral metabolism of aniracetam limit its utility as an experimental tool and its potential value
15 as a therapeutic. There is a need, therefore, for the design and synthesis of new drugs that are more potent, more soluble and less readily metabolized than aniracetam. Such compounds would provide new tools for manipulating the properties of the AMPA receptor and would be a major step
20 towards a drug that could enhance AMPA receptor function in the brain after peripheral administration.

BRIEF DESCRIPTION OF THE INVENTION

We have discovered novel compounds that are several times more potent than aniracetam in enhancing
25 synaptic responses (i.e, they produce larger effects than aniracetam at lower concentrations). The invention compounds increase the strength of long-term potentiation and increase synaptic responses in the brain following peripheral administration. Invention compounds can be
30 used, for example, to facilitate behaviors dependent upon AMPA receptor, as therapeutics in conditions in which receptors or synapses utilizing them are reduced in numbers, and the like.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1 shows that Invention Compound I (1-(1,4-benzodioxan-5-ylcarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine; alternatively referred to as N-(3,4-ethylenedioxy)benzoyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) increases the amplitude and duration (measured as half-width) of synaptic responses in the field CA1 in *in vitro* slices prepared from rat hippocampus. These responses are known to be mediated by AMPA receptors [Muller et al., Science Vol. 242: 1694-1697 (1988)]. Note that Invention Compound I at 750 μ M has a much larger effect than does aniracetam at twice the concentration (1500 μ M). Note also that the effects occur quickly after infusion (horizontal bar) and reverse upon washout.

Figure 2 compares the effects of three invention compounds, i.e., Invention Compound I (i.e., 1-(1,4-benzodioxan-5-ylcarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine), Invention Compound II (i.e., 1-(1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-piperidine); alternatively referred to as (N-(3,4-methylenedioxybenzoyl)piperidine, and Invention Compound III (i.e., 1-(1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine; alternatively referred to as N-(3,4-methylenedioxybenzoyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine) with aniracetam across a range of dosages on two response size measures. The invention compounds are seen to be more potent than aniracetam; e.g., at 750 μ M, Invention Compound I produces a nine-fold greater increase in the response area than does aniracetam.

Figure 3 shows that Invention Compound I increases the magnitude of long-term potentiation (induced by a standard physiological induction paradigm) over that obtained in the absence of the compound.

Figure 4 shows that Invention Compound I slows the decay rate of synaptic responses (a measure of the response duration) recorded in the hippocampal field CA1 of intact rats following peripheral administration of the compound. Data for eight rats injected intraperitoneally with Invention Compound I are compared with results from seven rats injected with the carrier vehicle.

Figure 5 shows the distribution measured by PET scan of ^{11}C -labelled Invention Compound II in an appropriate carrier in a 200 gram rat after ip injection. Brain uptake is observed to plateau in 5-10 minutes at a distribution approximately one-quarter that of liver, two-thirds that of heart, and approximately equal to that of the head excluding the cranial cavity.

15

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Release of glutamate at synapses at many sites in mammalian forebrain stimulates two classes of postsynaptic receptors usually referred to as AMPA/quisqualate and N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptors. The first of these mediates a voltage independent fast excitatory postsynaptic current (the fast epsc) while the NMDA receptor generates a voltage dependent, slow excitatory current. Studies carried out in slices of hippocampus or cortex indicate that the AMPA receptor-mediated fast epsc is by far the dominant component at most glutaminergic synapses under most circumstances. AMPA receptors are not evenly distributed across the brain but instead are largely restricted to telencephalon and cerebellum. They are found in high concentrations in the superficial layers of neocortex, in each of the major synaptic zones of hippocampus, and in the striatal complex [see, for example, Monaghan et al., in Brain Research 324:160-164 (1984)]. Studies in animals and humans indicate that these structures organize complex perceptual-motor processes and

provide the substrates for higher-order behaviors. Thus, AMPA receptors mediate transmission in those brain networks responsible for a host of cognitive activities.

For the reasons set forth above, drugs that enhance the functioning of the AMPA receptor could have significant benefits for intellectual performance. Such drugs should also facilitate memory encoding. Experimental studies [see, for example, Arai and Lynch, Brain Research, in press] indicate that increasing the size of AMPA receptor-mediated synaptic response(s) enhances the induction of long-term potentiation (LTP). LTP is a stable increase in the strength of synaptic contacts that follows repetitive physiological activity of a type known to occur in the brain during learning.

There is a considerable body of evidence showing that LTP is the substrate of memory; for example, compounds that block LTP interfere with memory formation in animals, and certain drugs that disrupt learning in humans antagonize the stabilization of LTP [see, for example, del Cerro and Lynch, Neuroscience 49:1-6 (1992)]. Recently, Ito et al. (1990) supra, uncovered a possible prototype for a compound that selectively facilitates the AMPA receptor. These authors found that the nootropic drug aniracetam (N-anisoyl-2-pyrrolidinone) increases currents mediated by brain AMPA receptors expressed in *Xenopus* oocytes without affecting responses by γ -amino-butyric acid (GABA), kainic acid (KA), or NMDA receptors. Infusion of aniracetam into slices of hippocampus was also shown to substantially increase the size of fast synaptic potentials without altering resting membrane properties. It has since been confirmed that aniracetam enhances synaptic responses at several sites in hippocampus, and that it has no effects on NMDA-receptor mediated potentials [see, for example, Staubli et al., in Psychobiology 18:377-381 (1990) and Xiao et al., in Hippocampus 1:373-380 (1991)]. Aniracetam has

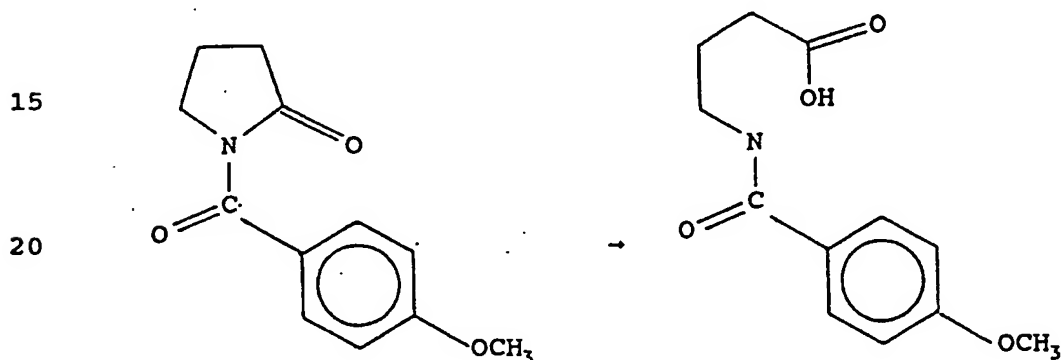
also been found to have an extremely rapid onset and washout, and can be applied repeatedly with no apparent lasting effects; these are valuable traits for behaviorally-relevant drugs.

5 Without wishing to be bound by any particular theory of action, it is presently believed to be likely that the major effect of aniracetam is to slow the unusually rapid rate at which AMPA receptors desensitize. The compound also greatly prolongs synaptic responses.
10 This would be expected if it increased the mean open time of AMPA receptor channels by delaying desensitization. Indeed, it has been found that aniracetam prolongs the open time of AMPA receptor responses and blocks their desensitization in membrane patches excised from
15 hippocampal neurons in culture; the magnitude of the effect corresponds closely to the increase in the duration of synaptic responses (recorded in culture or slices) produced by the drug [Tang et al., Science 254: 288-290 (1991)]. Aniracetam may also produce other changes in receptor
20 properties; it causes a small but reliable decrease in the binding of agonists (but not antagonists) to the receptor [Xiao et al., 1991, supra] and may also slightly enhance the conductance of the receptor channel [Tang et al. supra].

25 Aniracetam is classified as a nootropic drug. Nootropics are proposed to be "cognitive enhancers" [see Fröstl and Maitre, Pharmacopsychiatry Vol. 22:54-100 (Supplement) (1989)] but their efficacy in this regard is highly controversial. Several nootropics have been tested
30 in slices [see, for example, Olpe et al., Life Sci. Vol. 31:1947-1953 (1982); Olpe et al., Europ. J. Pharmacol. Vol. 80:415-419 (1982); Xiao et al., 1991, supra] and only aniracetam and its near relative (R)-1-p-anisoyl-3-hydroxy-2-pyrrolidinone (AHP) facilitate AMPA receptor mediated
35 responses. Hence, whatever effects the nootropics might

have are not mediated by facilitation of fast epsc. It is also the case that peripheral administration of aniracetam is not likely to influence brain receptors. The drug works only at high concentrations (~1.0 mM) and about 80% of it
5 is converted to anisoyl-GABA following peripheral administration in humans [Guenzi and Zanetti, J. Chromatogr. Vol. 530:397-406 (1990)]. The metabolite, anisoyl-GABA, has been found to have no aniracetam-like effects.

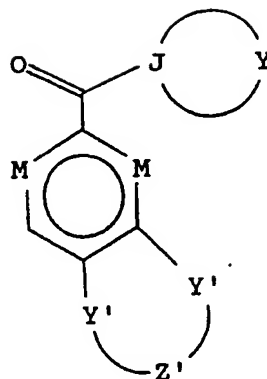
10 The conversion of aniracetam to anisoyl-GABA involves a break in the pyrrolidinone ring between the nitrogen and the adjacent carbonyl group, as illustrated below:



In order to overcome the stability problems with aniracetam, and in efforts to provide compounds with improved physiological activity, we have developed a number
25 of compounds having such improved properties.

Therefore, in accordance with the present invention, there are provided novel compounds having the structure:

8



5

wherein:

-Y- is selected from:

10 $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-(\text{CH}_2)_y\text{-}$, wherein y is 3, 4, or 5; or

$\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}_y\text{R}_{(2y-2)}\text{-}$; when -J- is selected from:

15 $\text{-}\overset{|}{\text{CH}}\text{-}$ or $\text{-}\overset{|}{\text{N}}\text{-}$; or

$\text{-(CR}_2)_x\text{-}$, wherein x is 4, 5, or 6,

$\text{-C}_x\text{R}_{(2x-2)}\text{-}$, when -J- is:

$\text{-}\overset{|}{\text{N}}\text{-}$ or $\text{-}\overset{|}{\text{CH}}\text{-}$;

20 -R is hydrogen or a straight chain or branched chain alkyl group having 1-6 carbon atoms;

each -M- is independently selected from:

-C(H)-, or

-C(Z)-, wherein Z is selected from:

25 -R or

-OR;

wherein M can optionally be linked to

Y by a linking moiety selected from $\text{-C}_{n'}\text{H}_{2n'}\text{-}$,

$\text{-C}_{n'}\text{H}_{(2n'-1)}\text{-}$, -O- or -NR-, wherein n' is 0 or

30 1;

each -Y'- is independently selected from:

-O-,

-NR- or

-N=; and

-Z'- is selected from:

$-(CR_2)_z-$, wherein z is 1, 2, or 3, or

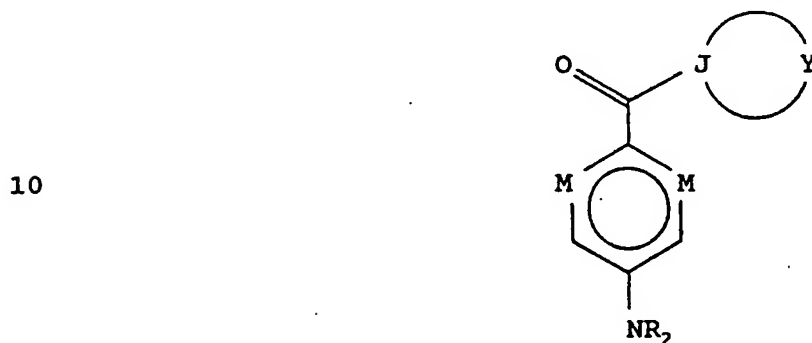
$-C_{z'}R_{(2z'-1)}-$, wherein z' is 1 or 2, when one

-Y'- is -N=, or

5

$-C_2R_2-$ when both -Y'- are -N= or both -Y'- are -O-;

with the proviso that when each M is -C(H)-, each Y' is -O-, and Z' is $-CH_2-$, then Y is not $-(CH_2)_{4,5}-$; or



wherein:

-Y-, $-\overset{|}{J}-$ and -M- are as defined above, or



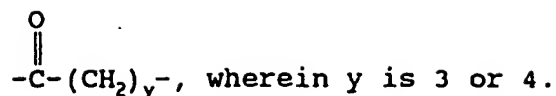
wherein:

20 -Y-, $-\overset{|}{J}-$ and -M- are as defined above.

In a presently preferred embodiment of the present invention, -Y- is selected from:

$-(CH_2)_x-$, wherein x is 4 or 5,

$-C_xH_{(2x-2)}-$, wherein x is 4 or 5, or



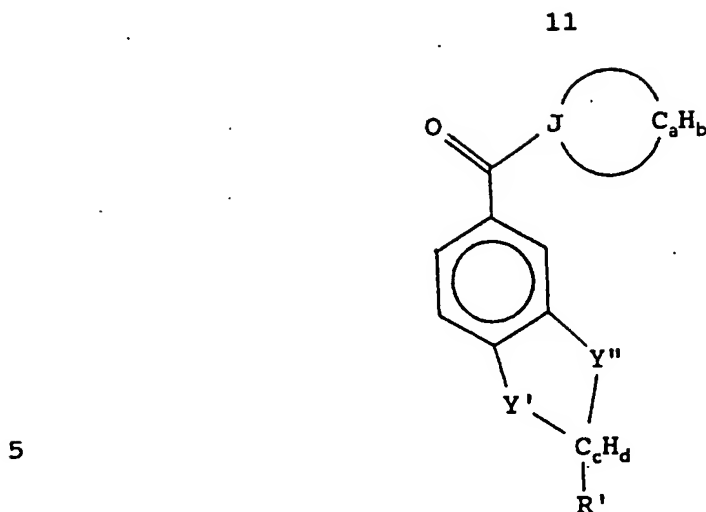
In another presently preferred embodiment of the present invention, Z' is selected from -CR₂-, -CR₂-CH₂-, -CR=, or -CR=CH-, wherein each R is independently H or a straight chain or branched chain alkyl group having 1-6 carbon atoms, as defined above.

In still another presently preferred embodiment of the present invention, $\begin{array}{c} | \\ -\text{J}- \\ | \end{array}$ is $\begin{array}{c} | \\ -\text{N}- \\ | \end{array}$.

In yet another presently preferred embodiment of the present invention, each Y' is -O-, and Z' is -CH₂- or -CH₂-CH₂-. This pattern of substitution is especially preferred when -Y- is selected from one of the preferred groups set forth above.

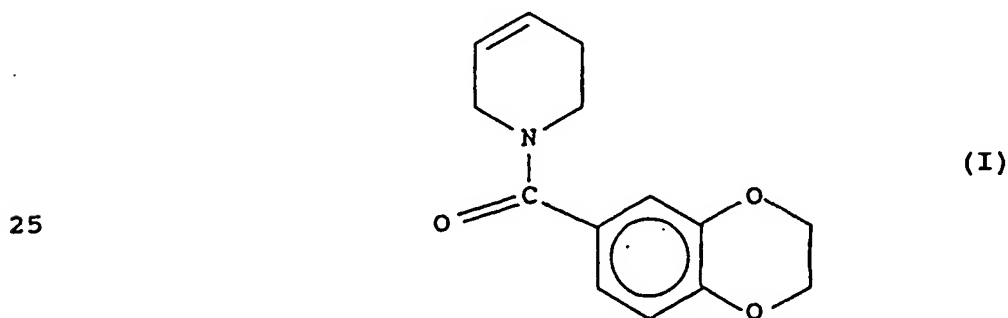
When the aromatic ring is not further substituted with a fused heterocyclic ring, preferred substituent -NR₂ (i.e., where the ring bears a para-substituent) is -NH(CH₃) or -N(CH₃)₂, while preferred substituent -OR (i.e., where the ring bears a meta-substituent) is -OCH₃.

Especially preferred compounds of the present invention have the following structures:

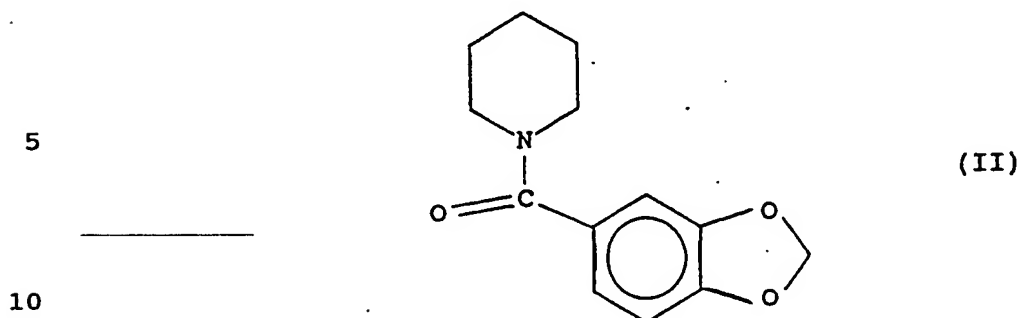


wherein $-J-$ is $-N-$, $-CH-C(O)-$ or $-N-C(O)-$, Y' is O, N or
 10 NR' , Y'' , when present, is O, N or NR' , R' is H or a
 straight chain or branched chain alkyl group having 1-4
 carbon atoms, $a = 3, 4, 5$ or 6 , $b =$ an even number between
 6-12, inclusive, depending on the value of "a", $c = 1$ or 2 ,
 15 $d = 0, 1$ or 3 , or the combination of Y' and C_cH_d-R' produces
 a dialkylamino derivative thereof (wherein a dialkylamino
 group replaces the heterocyclic ring fused to the core
 aromatic ring).

A specific example of a presently preferred
 compound is 1-(1,4-benzodioxan-5-ylcarbonyl)-1,2,3,6-
 20 tetrahydropyridine (referred to herein as Invention
 Compound I), is shown below:

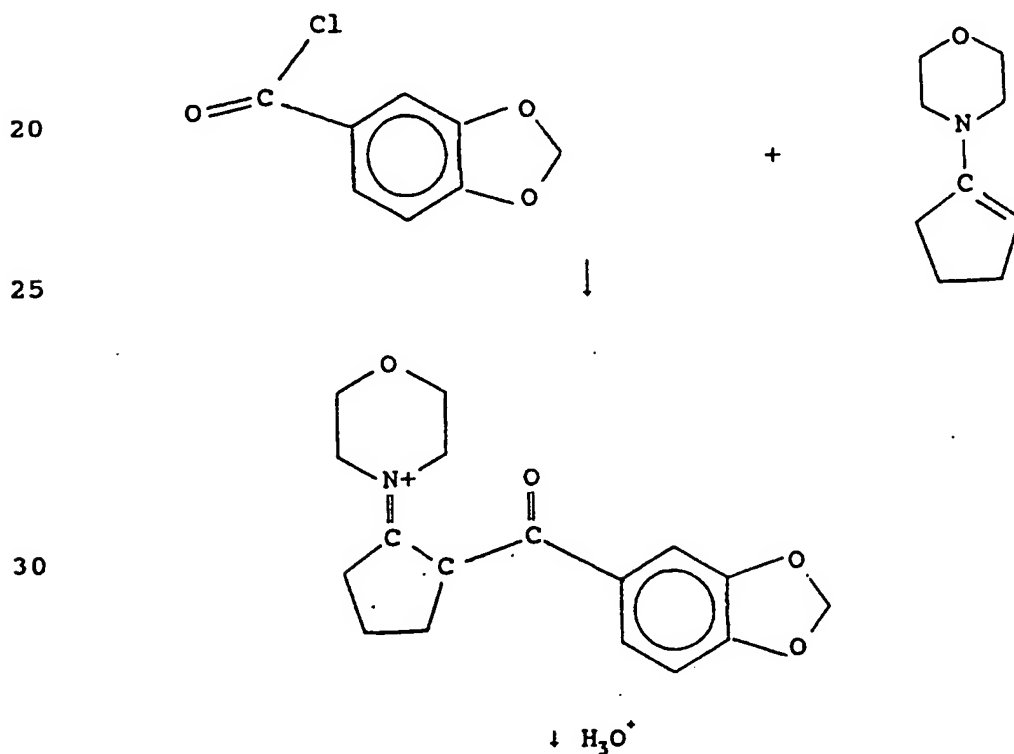


Another example of a presently preferred compound is (1-(1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-piperidine) (referred to herein as Invention Compound II), shown below:

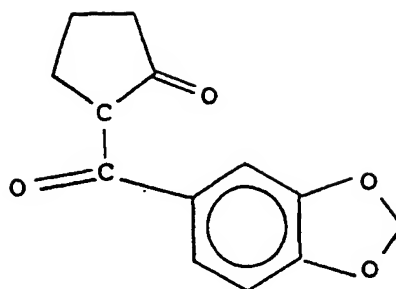


A variant of Invention Compounds I and II, in which the nitrogen-containing heterocycle is replaced with a cyclopentanone or cyclohexanone ring, is expected to be especially metabolically stable and can be synthesized as follows:

15



5



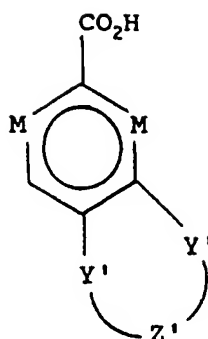
(IV)

The above compound is referred to herein as Invention Compound IV. EC₅₀ data for this and a number of other compounds described herein have been determined and are presented in the Examples. Additional preferred compounds of the invention include Invention Compound V (i.e., (R,S)-1-(2-methyl-1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-piperidine, Invention Compound XIV (i.e., 1-(quinoxalin-6-ylcarbonyl)-piperidine, Invention Compound XV (i.e., N-(4-dimethylamino)benzoyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, and the like.

In accordance with another embodiment of the present invention, there are provided methods for the preparation of the above-described compounds. One such method comprises:

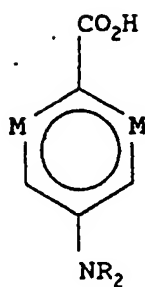
(a) contacting a benzoic acid derivative under conditions suitable to activate the carboxy group thereof for the formation of an amide therefrom. This is accomplished, for example, by activating the acid with carbonyl diimidazole, by producing the corresponding benzoyl chloride derivative, and the like. The benzoic acid derivative employed for the preparation of the above-described compounds typically has the structure:

14

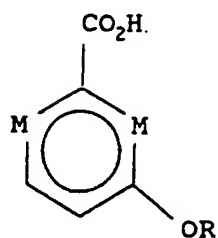


5

wherein -M-, -Y'-, and Z' are as defined above; or



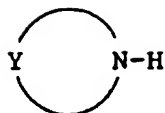
10 wherein -M- and -R are as defined above; or



wherein -Y-, -M- and -A' are as defined above; and

15 (b) contacting the activated benzoic acid derivative produced in step (a) with a nitrogen-containing heterocyclic compound of the structure:

15



wherein Y is as defined above, wherein said contacting is carried out under conditions suitable to produce the desired imides or amides (i.e., aniracetam-like compounds).

5 Conditions suitable for activating the carboxy group of the benzoic acid (i.e., for the formation of an amide therefrom) can readily be determined by those of skill in the art. For example, the benzoic acid can be contacted with carbonyl diimidazole (see, for example, Paul
10 and Anderson in J. Am. Chem. Soc. 82:4596 (1960)), a chlorinating agent (such as thionyl chloride or oxalyl chloride), or the like, under conditions suitable to produce an activated acid, such as the corresponding benzoyl chloride derivative. See, for example, March,
15 Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, McGraw-Hill, Inc. 1968.

Suitable reaction conditions used to carry out the step (b) condensation are well known to those of skill in the art. The artisan also recognizes that care is
20 generally taken to carry out such reactions under substantially anhydrous conditions.

Another method for the preparation of the compounds of the present invention comprises:

(a) contacting a benzoic acid derivative
25 (as described above) with at least two equivalents of a suitable base in suitable solvent, then contacting the resulting ionized benzoic acid derivative with pivaloyl chloride or a reactive carboxylic acid anhydride under conditions suitable to produce a mixed anhydride containing
30 said benzoic acid; and

(b) contacting said mixed anhydride produced in step (a) with a nitrogen-containing heterocyclic compound (as described above), wherein said contacting is carried out under conditions suitable to produce the
5 desired imides or amides (i.e., aniracetam-like compounds).

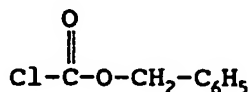
Suitable bases contemplated for use in this embodiment of the present invention include tertiary amine bases such as triethyl amine, and the like. Suitable solvents contemplated for use in the practice of the
10 present invention include inert solvents such as CH_2Cl_2 , alcohol-free CHCl_3 , and the like. Reactive carboxylic acid anhydrides contemplated for use in the practice of the present invention include trifluoroacetic anhydride, trichloroacetic anhydride, and the like.

15 Suitable reaction conditions used to carry out the above-described reaction are well known to those of skill in the art. The artisan also recognizes that care is generally taken to carry out such reactions under substantially anhydrous conditions.

20 Yet another suitable method for the preparation of the compounds of the present invention comprises:

(a) contacting 3,4-(alkylenedihetero)-benzaldehyde with ammonia under conditions suitable to form an imine derivative thereof,

25 (b) contacting the imine produced in step (a) with:



30 under conditions suitable to form a benzyloxycarbonyl (BOC) imine,

(c) contacting the product of step (b) with a simple conjugated diene such as butadiene under cycloaddition reaction conditions; and

(d) contacting the reaction product of step (c) with a Lewis acid under conditions suitable for Friedel-Crafts acylation to occur.

3,4-(alkylenedihetero)benzaldehydes contemplated
5 for use in the practice of the present invention include
3,4-(methylenedioxy)benzaldehyde, 3,4-(ethylenedioxy)-
benzaldehyde, 3,4-(propylenedioxy)benzaldehyde,
3,4-(ethylidenedioxy)benzaldehyde, 3,4-(propylenedithio)-
benzaldehyde, 3,4-(ethylidenethioxy)benzaldehyde,
10 4-benzimidazolecarboxaldehyde, 4-quinoxalinecarboxaldehyde,
and the like.

Simple conjugated dienes contemplated for use in
the practice of the present invention include butadiene,
1,3-pentadiene, isoprene, and the like.

15 Lewis acids contemplated for use in the practice
of the present invention are well known in the art and
include AlCl_3 , ZnCl_2 , and the like. See, for example,
March, supra.

Still another suitable method for the preparation
20 of the compounds of the present invention comprises:

(a) contacting 2,3-dihydroxy naphthalene
with 1,2-dibromoethane in the presence of base under
conditions suitable to produce an ethylenedioxy derivative
of naphthalene,

25 (b) contacting the ethylenedioxy derivative
of naphthalene produced in step (a) with a suitable
oxidizing agent under conditions suitable to produce
4,5-ethylenedioxyphthaldehydic acid,

(c) contacting the product of step (b) with
30 anhydrous ammonia under conditions suitable to form an
imine, which is then treated with a suitable carbonyl-
activating agent (e.g., a carbodiimide such as

dicyclohexylcarbodiimide) under cyclization conditions suitable to form an acyl imine, and

(d) contacting the product of step (c) with a simple conjugated diene under conditions suitable for
5 cycloaddition to occur.

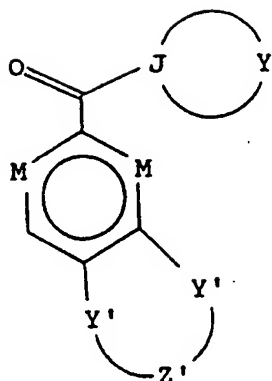
Suitable oxidizing agents contemplated for use in the practice of the present invention include potassium permanganate, and the like. Oxidizing conditions suitable to produce 4,5-ethylenedioxyphthaldehydic acid are
10 described, for example, in Organic Synthesis, Collective Volume 2, at page 523 (1943).

Treatment of 4,5-ethylenedioxyphthaldehydic acid with anhydrous ammonia initially forms an imine, which is then treated with a suitable carbonyl-activating agent
15 which, under appropriate reaction conditions, promotes cyclization of the intermediate imine to produce an acyl imine.

Suitable reaction conditions used to carry out the above-described reactions are well known to those of
20 skill in the art. The artisan also recognizes that care is generally taken to carry out such reactions under substantially anhydrous conditions.

In accordance with yet another embodiment of the present invention, there are provided methods for enhancing
25 synaptic responses mediated by AMPA receptors. The method comprises administering to a subject an effective amount of a compound having the structure:

19



5

wherein:

-Y- is selected from:

10

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)_y-, \end{array}$$
 wherein y is 3, 4, or 5; or

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}_y\text{R}_{(2y-2)}-, \end{array}$$
 when -J- is selected from:

15

$$\begin{array}{c} | \\ -\text{CH}- \end{array} \text{ or } \begin{array}{c} | \\ -\text{N}- \end{array}; \text{ or } \\ -(\text{CR}_2)_x-, \text{ wherein } x \text{ is } 4, 5, \text{ or } 6, \\ -\text{C}_x\text{R}_{(2x-2)}-, \text{ when } -\text{J}- \text{ is:}$$

20

$$\begin{array}{c} | \\ -\text{N}- \end{array} \text{ or } \begin{array}{c} | \\ -\text{CH}- \end{array};$$
 -R is hydrogen or a straight chain or branched chain alkyl group having 1-6 carbon atoms;

each -M- is independently selected from:

-C(H)-, or

-C(Z)-, wherein Z is selected from:

25

-R, or

-OR;

 wherein M can optionally be linked to Y by a linking moiety selected from $-\text{C}_{n'}\text{H}_{2n'}-$, $-\text{C}_{n'}\text{H}_{(2n'-1)}-$, -O- or -NR-, wherein n' is 0 or 1;

30

each -Y'- is independently selected from:

-O-,

-NR- or

-N=; and

-Z'- is selected from:

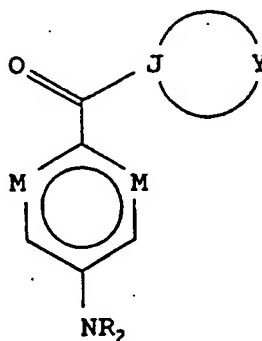
-(CR₂)_z-, wherein z is 1, 2, or 3, or

-C_zR_(2z'-1)-, wherein z' is 1 or 2, when one

-Y'- is -N=, or

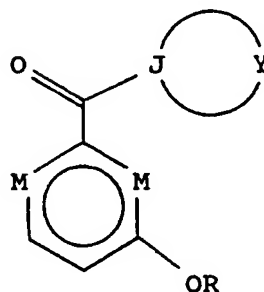
5

-C₂R₂- when both -Y'- are -N= or both -Y'- are -O-; or



10 wherein:

-Y- and -M- are as defined above, or



15 wherein:

-Y- and -M- are as defined above.

Invention compounds are demonstrated in the examples which follow to be substantially more potent than aniracetam in increasing AMPA receptor function in slices
 20 of hippocampus. For example, Invention Compound I is shown to facilitate induction of maximal long-term potentiation in vitro, and to reversibly prolong synaptic responses in

the hippocampus following peripheral (i.e., intraperitoneal) injections in anesthetized rats.

The above-described compounds can be incorporated into a variety of formulations (e.g., capsule, tablet, 5 syrup, suppository, injectable form, etc.) for administration to a subject. Similarly, various modes of delivery (e.g., oral, rectal, parenteral, intraperitoneal, etc.) can be employed. Dose levels employed can vary widely, and can readily be determined by those of skill in 10 the art. Typically, amounts in the milligram up to gram quantities are employed. Subjects contemplated for treatment with the invention compounds include humans, domesticated animals, laboratory animals, and the like.

Invention compounds can be used, for example, as 15 a research tool for studying the biophysical and biochemical properties of the AMPA receptor and the consequences of selectively enhancing excitatory transmission on the operation of neuronal circuitry. Since invention compounds reach central synapses, they will allow 20 for testing of the behavioral effects of enhancing AMPA receptor currents.

Metabolically stable variants of aniracetam have many potential applications in humans. For example, increasing the strength of excitatory synapses could 25 compensate for losses of synapses or receptors associated with aging and brain disease (e.g., Alzheimer's). Enhancing AMPA receptors could cause more rapid processing by multisynaptic circuitries found in higher brain regions and thus could produce an increase in perceptual-motor and 30 intellectual performance. As another example, since increasing AMPA receptor-mediated responses facilitates synaptic changes of the type believed to encode memory, metabolically stable variants of aniracetam are expected to be functional as memory enhancers.

Additional applications contemplated for the compounds of the present invention include improving the performance of subjects with sensory-motor problems dependent upon brain networks utilizing AMPA receptors; 5 improving the performance of subjects impaired in cognitive tasks dependent upon brain networks utilizing AMPA receptors; improving the performance of subjects with memory deficiencies; and the like.

Accordingly, invention compounds, in suitable 10 formulations, can be employed for decreasing the amount of time needed to learn a cognitive, motor or perceptual task. Alternatively, invention compounds, in suitable formulations, can be employed for increasing the time for which cognitive, motor or perceptual tasks are retained. 15 As another alternative, invention compounds, in suitable formulations, can be employed for decreasing the quantity and/or severity of errors made in recalling a cognitive, motor or perceptual task. Such treatment may prove especially advantageous in individuals who have suffered 20 injury to the nervous system, or who have endured disease of the nervous system, especially injury or disease which affects the number of AMPA receptors in the nervous system. Invention compounds are administered to the affected individual, and thereafter, the individual is presented 25 with a cognitive, motor or perceptual task.

The invention will now be described in greater detail by reference to the following non-limiting examples.

EXAMPLESExample IPreparation of (R,S)-1-(2-methyl-1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-piperidine (V)

5 The synthesis of 2-methyl-1,3-benzodioxole is conducted by the procedure of Nichols and Kostuba (J. Med. Chem 22:1264 (1979)). A solution of 10.3 g (76 mmol) of 2-methyl-1,3-benzodioxole and 21 ml of acetic anhydride is treated with 3.5 ml BF_3 etherate at 0°C for 24 hr and at
10 -20°C for three days. The reaction solution is poured into 250 ml 1M Na_2CO_3 and extracted with ether. The ether is dried over Na_2SO_4 , then removed under reduced pressure. Purification and distillation under reduced pressure yields the ketone, 5-acetyl-2-methyl-1,3-benzodioxole.

15 The above-described ketone is oxidized to the acid by dissolution in aqueous dioxane/ NaOH and treatment with Br_2 and iodoform reagent (KI/I_2 in aqueous NaOH). Excess halogen is destroyed with Na_2SO_3 and the aqueous solution extracted with CH_2Cl_2 , then ether. Acidification
20 of the aqueous solution with conc. HCl yields 2-methyl-1,3-benzo-dioxol-5-ylcarboxylic acid, which can be crystallized from $\text{CHCl}_3/\text{CCl}_4$ /petroleum ether. ^1H NMR δ 1.71 (d, 3, $J = 5$ Hz), 6.36 (q, 1, $J = 5$ Hz), 6.81 (d, 1, $J = 8.2$ Hz), 7.46 (d, 1, $J = 1.6$ Hz), and 7.71 ppm (dd, 1, $J =$
25 1.6, 8.2 Hz).

 The above-described acid is coupled to piperidine by first activating the acid with a suitable reagent. Specifically, the acid is suspended in CH_2Cl_2 and stirred with one equivalent carbonyl diimidazole (CDI). After 30
30 min, 10% excess piperidine is added. After the reaction is complete (usually less than 1 hr), the solution is extracted with aqueous HCl , water, and aqueous NaHCO_3 . The organic solution is dried over Na_2SO_4 and CH_2Cl_2 removed

under reduced pressure. Crystallization of the resulting oil by methods known in the art gives (R,S)-1-(2-methyl-1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-piperidine (V) as a white solid. ^1H NMR δ 1.5-1.7 (br m, 6), 1.68 (d, 3, $J = 5.0$ Hz), 5 6.29 (q, 1, $J = 4.9$ Hz), 6.75 (d, 1, $J = 7.9$ Hz), 6.84 (d, 1, $J = 0.93$ Hz), and 6.88 (dd, 1, $J = 8.0, 1.0$ Hz).

Example II

Alternate synthesis of (R,S)-1-(2-methyl-1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-piperidine (V)

10 Catechol (11.0 g; 0.100 mol) is dissolved in 50 ml of ether and 29 g of freshly-prepared dioxane dibromide (Yanovskaya, Terent'ev and Belsn'kii), J. Gen. Chem. Vol. 22:1594 (1952)) is added slowly as a solution in 50 ml of ether. The organic solution is washed with water (3 times) 15 and dried over MgSO_4 . The solvent is removed under reduced pressure to yield 4-bromocatechol as a red-brown oil. ^1H NMR δ 5.52 (s, 1), 5.70 (s, 1), 6.74 (d, 1, $J=8.74$ Hz), 6.92 (dd, 1, $J=8.3, 2.3$ Hz), and 7.01 ppm (d, 1, $J=2.6$ Hz).

4-Bromocatechol (18.9 g, 0.100 mol) is dissolved 20 in 200 ml dry toluene and 20 ml vinyl acetate is added at once, followed by 0.20 g mercuric oxide and 0.4 ml BF_3 etherate. After standing for 10 hr, the solution is extracted with 0.5 M NaOH until the aqueous layer is strongly basic ($\text{pH} > 12$). The organic solution is dried 25 over K_2CO_3 and filtered to remove the drying agent. Removal of the toluene under reduced pressure and treatment of the resulting oil with silica gel in petroleum ether (low boiling) gives 18 g of (R,S)-5-bromo-2-methyl-1,3-benzodioxole as a yellow oil, ^1H NMR δ 1.67 (d, 1, $J=4.78$ 30 Hz), 6.27 (q, 1, $J=4.72$ Hz), 6.63 (d, 1, $J=8.11$ Hz), and 6.88-6.93 ppm (m, 2).

Conversion of the bromoaromatic derivative to the substituted benzoic acid is accomplished by the well-known

Grignard reaction (or other suitable method known in the art). Specifically, the bromoderivative is dissolved in dry tetrahydrofuran and combined with magnesium. The resulting Grignard reagent is treated with gaseous carbon dioxide. The reaction solution is quenched with aqueous HCl and the product acid is extracted into ether. The ether solution is extracted with aqueous bicarbonate and the bicarbonate solution is then washed with ether or other suitable organic solvent. The bicarbonate solution is neutralized with conc. HCl to yield 2-methyl-1,3-benzodioxol-5-ylcarboxylic acid, which can be crystallized from CHCl₃/CCl₄/petroleum ether, as described above. The acid is then coupled to piperidine as described above, to produce the desired product.

15

Example IIISynthesis of 1-(1,4-benzodioxan-5-ylcarbonyl)-
1,2,3,6-tetrahydropyridine (I)

1,4-benzodioxan-6-carboxylic acid (also known as 3,4-ethylenedioxybenzoic acid) was synthesized by the oxidation of commercially available 3,4-ethylene-dioxybenzaldehyde with potassium permanganate, as described in Org. Syn. 2:538 (1943).

1,4-benzodioxan-6-carboxylic acid (3.0 g; 16.7 mmol) was suspended in 40 mL of dichloromethane. The acid dissolved upon addition of 3.7 g (2.2 equivalents) of triethylamine. Addition of 2.0 g of pivaloyl chloride was exothermic, and produced a dense precipitate. The mixture was stirred at room temperature for about 20 minutes, then 1.52 g of 1,2,3,6-tetrahydropyridine was slowly added.

30

Product was purified by diluting the reaction mixture with an equal volume of diethyl ether, followed by sequential extractions with 1) 1 M HCl, 2) aqueous sodium bicarbonate, and 3) aqueous sodium carbonate. The organic

solution was dried over sodium sulfate and potassium carbonate. Removal of solvent on a rotary evaporator gave 4.07 g of a pale yellow, viscous oil. Electron impact mass spectroscopy (EIMS) showed the parent ion at an m/z value of 245, and a base peak at 163 for the acylium ion. Nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR) at 500 MHz revealed resonances at 6.97 (1H, d, J=1.81); 6.93 (1H, dd, J=8.23, 1.86); 6.87 (1H, d, J=8.23); 5.5-5.9 (2H, m); 4.27 (4H, s); 3.4-4.3 (4H, m); and 2.2 ppm (2H, br s), relative to TMS.

Example IV

Alternate synthesis of 1-(1,4-benzodioxan-5-ylcarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (I)

Synthesis is performed in the same manner as described for the preparation of Invention Compound VIII with substitution of 1,2,3,6-tetrahydropyridine for 3-pyrroline. EIMS m/z = 245 (parent), 163 (base), 35, and 107. ¹H NMR δ 2.2 (br s, 2), 3.4-4.3 (m, 4), 4.27 (s, 4), 5.5-5.9 (m, 2), 6.87 (d, 1, J = 8.23 Hz), 6.93 (dd, 1, J = 8.23, 1.86 Hz), and 6.97 ppm (d, 1, 1.81 Hz). ¹³C NMR δ 64.27 and 64.44 (-OCH₂CH₂O-) and 170.07 ppm (carbonyl).

Example V

Preparation of 1-(1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine (III)

The product amide is made by the method employed for the preparation of Invention Compound V, which uses carbonyl diimidazole in order to activate piperonylic acid, or piperonyloyl chloride (available from Aldrich) can be combined with 1,2,3,6-tetrahydropyridine either in a suitable anhydrous solvent or without solvent. In either case, the isolation of product is performed in the same manner as done for Invention Compound V to give Invention Compound III as a white solid. EIMS m/z = 231 (parent, 149

(base), and 121. ^1H NMR δ 2.21 (br s, 2), 3.4-4.3 (br m, 4), 5.87 (m, 2), 6.00 (s, 2), 6.83 (d, 1, $J = 7.84$ Hz), and 6.92-6.96 (dd and d, 2). ^{13}C NMR δ 101.3 (-OCH₂O-) and 169.9 ppm (carbonyl).

5

Example VIPreparation of 1-(1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-
hexamethyleneimine (VII)

The product amide is made by the same method as employed for the preparation of Invention Compound V, which
10 uses carbonyl diimidazole in order to activate piperonylic acid, or piperonyloyl chloride can be combined with hexamethyleneimine in a suitable anhydrous solvent or without solvent. In either case, the isolation of product is performed in the same manner as done for Invention
15 Compound V to yield Invention Compound VII as a colorless oil. ^1H NMR δ 1.6 (br m, 6), 1.83 (br m, 2), 3.4 (br m, 2), 3.63 (br m, 2), 5.98 (s, 2), and 6.78-6.9 (m, 3).

Example VIIPreparation of 1-(1,4-benzodioxan-5-ylcarbonyl)-
20 3-pyrroline (VIII)

1,4-Benzodioxan-6-carboxaldehyde is oxidized to the corresponding acid by the procedure of Shriner and Kleiderer in Organic Syntheses, Coll. Vol. 2:538 (1943). Coupling of the acid with 3-pyrroline is conducted by
25 employing the same method as employed for the preparation of Invention Compound V, which uses carbonyl diimidazole in order to activate the carboxylic acid, or any other method known in the art, such as, for example, activation by the reaction of the triethylammonium salt with trimethylacetyl
30 chloride. The product is crystallized from CCl₄/Et₂O/hexanes. EMIS m/z = 231 (parent), 163 (base), 135, and 107. ^1H NMR δ 4.25-4.30 (m, 6), 4.43 (br, 2), 5.75

(m, 1), 5.85 (m, 1), 6.88 (d, 1, $J = 8.42$ Hz), 7.06 (dd, 1, $J = 8.38, 2.03$ Hz), and 7.09 (d, 1, $J = 2.05$ Hz).

Example VIII

Preparation of 1-(1,3-benzoxazol-6-ylcarbonyl)- 1,2,3,6-tetrahydropyridine (IX)

3-Amino-4-hydroxybenzoic acid (1.0 g; 6.5 mmol) is suspended in 3 ml diethoxymethyl acetate and heated to reflux for 45 min. The cooled solution is diluted with ether and 1.02 g of 1,3-benzoxazol-6-carboxylic acid is collected by filtration. EMIS $m/z = 163$ (parent), 146 (base), and 118.

Coupling of 1,3-benzoxazol-6-carboxylic acid with 1,2,3,6-tetrahydropyridine is performed in the same manner as described for the preparation of Invention Compound V through activation with carbonyl diimidazole or by activation with other suitable reagents such as oxalyl chloride. The product can be isolated by the same methods as described for the isolation of Invention Compound V and purified by chromatography on silica gel. EIMS $m/z = 228$ (parent), 146 (base), and 118. $^1\text{H NMR } \delta$ 2.2 (br, 2), 3.4-4.3 (br m, 4), 5.7-5.95 (br m, 2), 7.52 (dd, 1, $J = 8.39, 1.49$ Hz), 7.64 (d, 1, $J = 8.41$ Hz), 7.87 (d, 1, $J = 1.32$ Hz), and 8.16 ppm (s, 1).

Example IX

Preparation of 1-(1,3-benzoxazol-6-ylcarbonyl)- piperidine (X)

The amide is prepared by coupling 1,3-benzoxazol-6-carboxylic acid with piperidine by activation of the acid with carbonyl diimidazole as described for the preparation of Invention Compound V. Dilution of the reaction solution with more CH_2Cl_2 causes the product to precipitate. Purification is achieved by chromatography on silica gel.

EMIS m/z = 230 (parent), 229, 146 (base), and 118. ^1H NMR δ 1.55 (br m, 4), 1.70 (br, 2), 3.4 (br, 2), 3.75 (br, 2), 7.48 (dd, 1, J = 8.29, 1.22 Hz), 7.62 (d, 1, J = 8.44 Hz), 7.84 (d, 1, J = 1.00 Hz), and 8.15 ppm (s, 1).

5

Example X

Preparation of 1-(1,3-benzoxazol-5-ylcarbonyl)-
1,2,3,6-tetrahydropyridine (XI)

4-Amino-3-hydroxybenzoic acid is converted into 1,3-benzoxazol-5-carboxylic acid by treating with diethoxymethyl acetate as described for the preparation of Invention Compound IX. EMIS m/z = 163 (parent), 146 (base), 118, 90, and 63. Coupling of the acid with 1,2,3,6-tetrahydropyridine is performed in the same manner as described for the preparation of isomeric Invention Compound IX. ^1H NMR δ 2.1-2.4 (br, 4), 3.4-4.3 (br m, 4), 5.5-5.95 (br m, 2), 7.45 (dd, 1, J = 8.17, 1.41 Hz), 7.70 (d, 1, J = 0.96 Hz), 7.83 (d, 1, J = 8.16 Hz), and 8.18 ppm (s, 1).

20

Example XI

Preparation of 1-(1,3-benzimidazol-5-ylcarbonyl)-
piperidine (XII)

5-Benzimidazolecarboxylic acid is coupled to 1,2,3,6-tetrahydropyridine by activation of the acid with carbonyl diimidazole in CH_2Cl_2 plus 10% (v/v) dimethylformamide. Purification is achieved by chromatography on silica gel. FABMS m/z 455 (parent dimer +1), 228 (parent +1), and 145.

Example XIIPreparation of 1-(quinoxalin-6-ylcarbonyl)-
1,2,3,6-tetrahydropyridine (XIII)

3,4-Diaminobenzoic acid (2.0 g; 13 mmol) is
5 dispersed into 50 ml absolute ethanol. To the chocolate-
brown slurry is added 2.2 g (15 mmol) of glyoxal (40% in
water) that has been dissolved in 10 ml of ethanol. The
mixture is stirred at room temperature for 24 hr. The
light sand-brown 6-quinoxalinecarboxylic acid is collected
10 by filtration and washed with ethanol and diethyl ether.
EMIS m/z = 174 (base), 157, 147, 129, and 120.

6-Quinoxalinecarboxylic acid (320 mg; 1.8 mmol)
is suspended in 10 ml methylene chloride. As the
suspension is stirred, 2 equivalents of triethylamine are
15 added, followed by 0.22 ml (1.8 mmol) of trimethylacetyl
chloride. After 15 min, 164 μ l (1.8 mmol) of 1,2,3,6-
tetrahydropyridine is added and the solution is stirred
overnight. The solution is diluted with 20 ml of diethyl
ether and washed with 10 ml water followed by 10 ml 10%
20 NaCO₃. The organic solution is dried over Na₂SO₄/K₂CO₃ and
concentrated to a red-brown oil. Purification by
chromatography on silica gel (eluted with CCl₄/CHCl₃ 1:1)
gives a pale yellow oil that eventually solidifies. The
solid is layered with hexane and finely dispersed by
25 mechanical crushing to yield pale yellow XIII. EMIS m/z =
239 (parent), 157 (base), and 129. ¹H NMR δ 2.22 and 2.34
(br, 2), 3.54, 3.94, 3.97, and 4.29 (br, 4), 5.5-6.0 (br,
2), 7.85 (dd, 1, J = 8.7, 1.3 Hz), 8.15 (d, 1, J = 1.6 Hz),
8.18 (br d, 1, J = 8.5 Hz), and 8.90 ppm (s, 1).

Example XIIIPreparation of 1-(quinoxalin-6-ylcarbonyl)-
piperidine (XIV)

The coupling of 6-quinoxalinecarboxylic acid to
5 piperidine is accomplished in a manner similar to that used
for the preparation of Invention Compound XIII, or by any
other method known in the art for activation of aromatic
carboxylic acids, such as, for example, activation by
carbonyl diimidazole. ¹H NMR δ 1.56 and 1.73 (br, 6), 3.40
10 (br s, 2), 3.79 (br s, 2), 7.82 (dd, 1, J=8.8, 1.9Hz), 8.13
(d, 1, J=1.6 Hz), 8.17 (d, 1, 8.6 Hz), and 8.9ppm (m, 2).

Example XIVIn Vitro Physiological Testing

The physiological effects of invention compounds
15 can be tested in vitro with slices of rat hippocampus as
follows. Excitatory responses (field EPSPs) are measured
in hippocampal slices which are maintained in a recording
chamber continuously perfused with artificial cerebrospinal
fluid (ACSF). During the 15 minute interval indicated by
20 the horizontal bar in Figure 1, the perfusion medium is
switched to one containing either 1.5 mM aniracetam (left
panel) or 750 μ M of Invention Compound I (right panel).
Responses collected immediately before (1) and at the end
of drug perfusion (2) are shown as superimposed inserts in
25 Figure 1 (calibration bars: horizontal 10 milliseconds,
vertical 0.5 mV). The y-axis of the main graph shows the
area of the response before, during and after drug
perfusion, expressed as percent of the baseline value; and
each data point represents a single response.

30 To conduct these tests, the hippocampus was
removed from anesthetized, 2 month old Sprague-Dawley rats
and in vitro slices (400 micrometers thick) were prepared
and maintained in an interface chamber at 35°C using

conventional techniques [see, for example, Dunwiddie and Lynch, J. Physiol. Vol. 276: 353-367 (1978)]. The chamber was constantly perfused at 0.5 ml/min with ACSF containing (in mM): NaCl 124, KCl 3, KH_2PO_4 1.25, MgSO_4 2.5, CaCl_2 3.4, 5 NaHCO_3 26, glucose 10 and L-ascorbate 2. A bipolar nichrome stimulating electrode was positioned in the dendritic layer (stratum radiatum) of the hippocampal subfield CA1 close to the border of subfield CA3.

Current pulses (0.1 msec) through the stimulating 10 electrode activate a population of the Schaffer-commissural (SC) fibers which arise from neurons in the subdivision CA3 and terminate in synapses on the dendrites of CA1 neurons. Activation of these synapses causes them to release the transmitter glutamate. Glutamate binds to the post- 15 synaptic AMPA receptors which then transiently open an associated ion channel and permit a sodium current to enter the postsynaptic cell. This current results in a voltage in the extracellular space (the field excitatory post-synaptic potential or field "EPSP") which is recorded by a 20 high impedance recording electrode positioned in the middle of the stratum radiatum of CA1.

For the experiments summarized in Figure 1, the intensity of the stimulation current was adjusted to produce half-maximal EPSPs (typically about 1.5 - 2.0 mV). 25 Paired stimulation pulses were given every 40 sec with an interpulse interval of 200 msec (see below). The field EPSPs of the second response were digitized and analyzed to determine amplitude, half-width, and response area. If the responses were stable for 15-30 minutes (baseline), test 30 compounds were added to the perfusion lines for a period of about 15 minutes. The perfusion was then changed back to regular ACSF.

Paired-pulse stimulation was used since stimulation of the SC fibers, in part, activates

interneurons which generate an inhibitory postsynaptic potential (IPSP) in the pyramidal cells of CA1. This feed forward IPSP typically sets in after the EPSP reaches its peak. It accelerates the repolarization and shortens the decay phase of the EPSP, and thus could partially mask the effects of the test compounds. One of the relevant features of the feed-forward IPSP is that it can not be reactivated for several hundred milliseconds following a stimulation pulse. This phenomenon can be employed to advantage to eliminate IPSP by delivering paired pulses separated by 200 milliseconds and using the second ("primed") response for data analysis.

The field EPSP recorded in field CA1 after stimulation of CA3 axons is known to be mediated by AMPA receptors: the receptors are present in the synapses [Kessler et al., Brain Res. Vol. 560: 337-341 (1991)] and drugs that selectively block the receptor selectively block the field EPSP [Muller et al., Science, supra]. Aniracetam increases the mean open time of the AMPA receptor channel and as expected from this increases the amplitude of the synaptic current and prolongs its duration [Tang et al. Science, supra]. These effects are mirrored in the field EPSP, as reported in the literature [see, for example, Staubli et al., Psychobiology supra; Xiao et al., Hippocampus supra; Staubli et al., Hippocampus Vol. 2: 49-58 (1992)]. The same can be seen in the superimposed EPSP traces of Figure 1 (left hand panel) which were collected before (1) and immediately after (2) the infusion of 1.5 mM aniracetam. The drug augmented the amplitude of the response and extended the duration of the response. The latter effect is responsible for most of the increase in the area (net current) of the response which is plotted in the main graph as a function of time before, during, and after drug infusion. In these tests, as in the published literature, aniracetam has a rapid onset following infusion, and reverses quickly upon washout.

The right hand panel of Figure 1 summarizes a typical experiment with Invention Compound I used at 750 μ M (i.e., one half the concentration of aniracetam). The invention compound produced the same qualitative effects as aniracetam as shown in field EPSPs collected immediately before and immediately after a 15 minute infusion. As is evident upon inspection of the data in Figure 1, the magnitude of the effects was much greater even though the concentration of invention compound used was only 50% of that of aniracetam. The same can be seen in the main graph (Figure 1, right hand panel), which shows the effects of Invention Compound I on the area of the field EPSPs as a function of time. Invention compound is similar to aniracetam in that it effected a rapid onset of action and was fully reversible upon washout. Comparison of the two panels in Figure 1 illustrates the extent to which 750 μ M of Invention Compound I was more potent than 1.5 mM aniracetam.

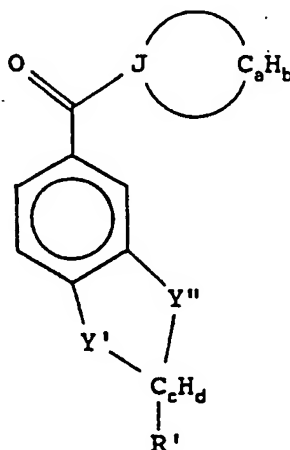
Example XV

20 Generation of Dose-response curves and derived EC₅₀ values for Invention Compounds and aniracetam

Invention Compounds I ((1-(1,4-benzodioxan-5-ylcarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine), II (1-(1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-piperidine), III (1-(1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine), and aniracetam were assayed in the physiological test system described for the generation of data presented in Figure 1. The left panel of Figure 2 shows the effect of each test compound on the amplitude, while the right panel shows the effect of each test compound on the area of synaptic responses. Each point is the mean of 2-10 independent determinations. The regression lines were calculated assuming a standard hyperbolic saturation function.

The invention compounds produced dose-dependent increases in both measures (i.e., in maximum amplitude and response area) and were effective at concentrations as low as 100 μ M. Invention Compound I at this dose enhanced the area of the field EPSP by 46 ± 16 % (mean and S.D. of 4 experiments). As readily seen upon inspection of Figure 2, each of the three invention compounds was significantly more potent than aniracetam at all dosages tested. For example, Invention Compound I (tested at dosages in the range of 750 μ M to 1.5 mM) produced a 6-9 times greater effect on response area than did aniracetam at the same concentrations.

The percent increase in field EPSP amplitude was determined for a variety of Invention Compounds, and aniracetam, as described above, and used to construct log dose/response curves in order to estimate EC_{50} values for each compound. EC_{50} values are presented in the following table. Where maximal responses could not be obtained due to limited solubility of some of the compounds, a maximal response corresponding to an increase of 85% was assumed. The variables set forth in the table refer to the following generic structure:



Compound #	Y'	Y''	J	a	b	c	d	R'	EC ₅₀ (mM)
aniracetam	O	-	N-C(O)	3	6	1	2	H	5
I	O	O	N	5	8	2	3	H	0.5
II	O	O	N	5	10	1	1	H	1.5
III	O	O	N	5	8	1	1	H	0.8
IV	O	O	CH-C(O)	3	6	1	1	H	0.9
V	O	O	N	5	10	1	1	CH ₃	1.1
VI	O	O	N	4	8	1	1	H	1.2
VII	O	O	N	6	12	1	1	H	4
VIII	O	O	N	4	6	2	3	H	3
IX	O	N	N	5	8	1	0	H	4
X	O	N	N	5	10	1	0	H	1.3
XI	N	O	N	5	8	1	0	H	3
XII	N	NH	N	5	8	1	0	H	5
XIII	N	N	N	5	8	2	1	H	0.05
XIV	N	N	N	5	10	2	1	H	0.3
XV	N(CH ₂) ₃	-	N	5	8	-	-	-	1.7
XVI	O	O	N-C(O)	3	6	1	1	H	2

* Compounds I, III-V and VII-XIV were prepared as described above.

Compound II (1-(1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)-piperidine) and Compound VI (1-(1,3-Benzodioxol-5-ylcarbonyl)-pyrrolidine) are known compounds

Example XVIPromotion of long-term potentiation by invention compounds

Long-term potentiation (LTP; a stable increase in the EPSP size of single responses after brief periods of high frequency stimulation) was elicited in the CA1 field of hippocampal slices in the absence (see Figure 3, stippled bars, N=6) and in the presence of 1.5 mM of Invention Compound I (see Figure 3, striped bars, N=5). In the latter case, the amount of potentiation was determined after washing out the test compound and comparing the response size with that before test compound infusion. Data presented in Figure 3 show the percent increase in the EPSP amplitude (mean and S.D.) at 40, 60, and 90 minutes after LTP induction.

For these studies, field EPSPs in slices of hippocampus were elicited by single stimulation pulses and recorded by extracellular electrodes as described in Example II. After collecting responses every 40 seconds for 20-30 minutes to establish a baseline, LTP was induced with ten short bursts of pulses delivered to the CA3 axons; each burst consisted of four pulses separated by 10 milliseconds; the interval between the bursts was 200 milliseconds. This pattern of axon stimulation mimics a discharge rhythm observed in the hippocampus of animals engaged in learning and is referred to as the "theta burst stimulation paradigm" [see, for example, Larson and Lynch in Science Vol. 232: 985-988 (1986)]. Testing with single pulses (one every 40 seconds) is then carried out for an additional 60-90 minutes to determine the amount of stable potentiation in the EPSP amplitude. As shown in Figure 3, the two second long period of burst stimulation (i.e., 10 bursts separated by 200 milliseconds) increased the size of the field EPSPs in control slices (stippled bars) by about 25%. The increase in the EPSP size was stable for the duration of the recording (90 min in the experiments shown

in Figure 3). Equivalent experiments in rats with chronically implanted electrodes have shown that the increase in EPSP size lasts for as long as stable recordings can be maintained, typically on the order of 5 weeks [see Staubli and Lynch, in Brain Research 435: 227-234 (1987)]. This phenomenon is referred to in the literature as long-term potentiation (LTP).

To determine the effect of test compound on the induction of LTP, 1.5 mM of Invention Compound I was 10 infused for 15 minutes prior to application of theta burst stimulation. Test compound was then washed out until the EPSP half-width (which is changed by test compound, but not by LTP) had returned to its pre-treatment level. The amplitude of the field EPSPs was then compared to that 15 observed before infusion of test compound and burst stimulation to determine the amount of LTP. The striped bars in Figure 3 summarize the results (mean and S.D.) of five experiments. As is evident upon inspection of Figure 3, the degree of stable long-term potentiation produced by 20 burst stimulation applied in the presence of Invention Compound I was nearly twice as large as that induced by the same stimulation administered in the absence of the drug ($p < 0.02$).

There is much evidence linking long-term 25 potentiation to memory encoding. Therefore, the data summarized in Figure 3 provide grounds for predicting that Invention Compound I will be effective in intact animals as a memory enhancer.

Example XVIIEffect of intraperitoneally injected Invention Compound I
on monosynaptic EPSP responses in the rat hippocampus

Stimulating and recording electrodes were placed
5 in the hippocampus of anesthetized rats so as to activate
and monitor the same synaptic responses as in the slice
studies described in Example XV. Figure 4 shows the size
of the normalized decay time constant of the response (mean
± S.E.M.) before and after a single intraperitoneal
10 injection (arrow) of Invention Compound I (circles, n=8) or
cyclodextrin/saline vehicle (diamonds, n=7). The time
constant for the decay of the EPSP is a measure for the
duration of the response.

In these experiments, male Sprague-Dawley rats
15 were anesthetized with urethane (1.7 g/kg) and body
temperature was maintained at 37°C with the use of a heat
lamp. A stimulation electrode (two twisted stainless steel
wires, 150 µm diameter, insulated with teflon) was placed
stereotaxically in the trajectory of the Schaffer
20 collateral (SC) pathway from CA3 to CA1 of the hippocampus
(coordinates relative to Bregma: 3.5 mm P., 3.5 mm L., and
3.0-3.7 mm V). A recording electrode (stainless steel, 150
µm diameter, insulated with teflon) was placed in the
ipsilateral CA1 field (coordinates relative to Bregma: 3.8
25 mm P., 2.9 mm L., and 2.2-2.8 mm V.), 100-200 µm ventral to
the electrophysiologically-identified CA1 stratum
pyramidale (i.e., in the stratum radiatum).

Negative field potentials reflecting dendritic
EPSPs evoked by SC stimulation (0.1 ms pulses, 10-100 µA)
30 with paired pulses (inter-pulse interval of 200 msec; see
methodology described in Example XV) were amplified 500
times and digitized by computer at 20 sec intervals
throughout each experiment. Test compound (120-180 mg/kg
of Invention Compound I in 20% w/v 2-hydroxypropyl-

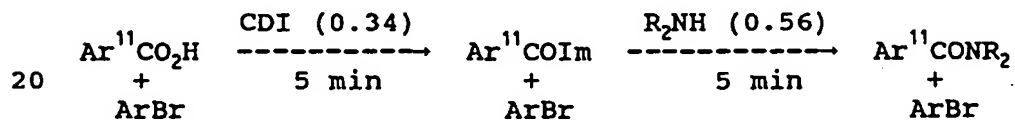
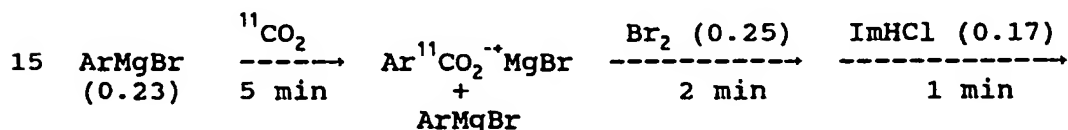
beta-cyclodextrin in 50% saline vehicle) or vehicle (1.5-2.1 g/kg) injections were made i.p. Stable synaptic responses for 10-60 min before and 60-180 min after injection were obtained in all animals used for the analysis shown in Figure 4. The time course of the decay time constant was plotted since the prolongation of EPSP was the most prominent effect of Invention Compound I in hippocampal slices. Decay time constants were determined by single exponential fits to the decay phase of the synaptic response and expressed as a percent of the value obtained during the pre-injection control period.

As is evident from inspection of Figure 4, the test compound produced a rapid increase in the duration of the synaptic response, and this effect reversed within 60-120 minutes of the injection. The effect of Invention Compound I was somewhat larger for the second (primed) response of the paired stimulation. The effect on response duration is typical for this group of compounds (cf. responses 1 and 2 in the right panel of Figure 1). Other manipulations which have been used in slices to modulate synaptic responses in general had little effect on the decay time constant [see, for example, Xiao et al. (1991) supra]. These results indicate that sufficient amounts of the test compound cross the blood-brain barrier to augment AMPA receptor functioning *in situ*, and that test compound influences the response in much the same way as low doses of Invention Compound I directly applied to hippocampal slices. The on-going hippocampal electroencephalogram was continuously monitored in these experiments and in no case did injections of Invention Compound I produce electrographic seizures.

Example XVIIIDistribution of Invention Compound II
after intraperitoneal injection

To be effective, nootropic drugs, or their
 5 active metabolites, must pass the blood brain barrier or
 be introduced directly through the blood brain barrier.
 To test the ability of invention compounds to pass the
 blood-brain barrier, Invention Compound II was labelled
 with carbon-11.

10 Radiolabelled Invention Compound II (see the
 table above) is synthesized by the following scheme
 (wherein the numbers in parenthesis refer to the quantity
 of reagent used, in millimoles):



wherein Ar is aryl (such as methylenedioxybenzene), Im is
 imidazole (thus, ImHCl is imidazole hydrochloride), and R
 is an alkyl or alkylene radical (so that R₂NH is, for
 25 example, piperidine). ¹¹C-labelled CO₂ is produced by
 cyclotron irradiation and subsequently used in the above-
 described synthetic scheme. The time to complete the
 synthesis is about 22 min (2 times the half-life of
 carbon-11). After purification of [¹¹C]II on C₁₈ Sep Pak,
 30 260 μCi was diluted with 20 mg of nonradioactive II as
 carrier in a 1-ml solution of 23% propylene glycol and
 10% ethanol in physiologically-buffered saline in order
 to simulate the dosage of 100 mg/Kg that was used in
 behavioral studies. The final 1 ml of solution was

administered to a 200 g rat under halothane anesthesia (1.4-1.7% in oxygen) by intraperitoneal (i.p.) injection.

Biodistribution of the radiotracer in the body of the rat was monitored by a positron camera (Scanditronix PC2048-15B) and the time-activity curves were constructed using a Vax 3500 (Digital Equipment Corporation) and shown in Figure 5. Four regions of interest were selected: a) liver, upper curve (□); b) heart, second curve from top (♦); c) "soft" or muscle tissue, third curve from top at 30 min (◇); d) brain, bottom curve (◻).

The results presented in Figure 5 indicate that uptake in liver peaked about 3 minutes after injection, uptake in heart and brain peaked about 5 minutes after injection and uptake in soft tissues peaked about 17 minutes after injection. Levels in the liver declined markedly for the first 5 minutes after peaking and then more gradually. Levels in the other three tissues declined very gradually after peaking.

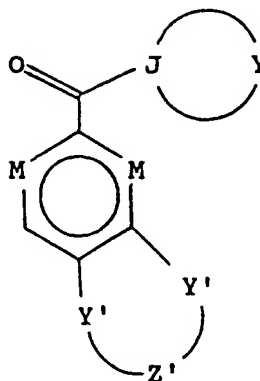
Not surprisingly, liver showed the maximum uptake, followed by heart. Of particular importance is the fact that uptake in the brain was nearly as effective as uptake in the heart, and as much as a quarter that of liver. This demonstrates that Invention Compound II passes freely through the blood-brain barrier.

Further, entry of Invention Compound II into its target tissue was relatively rapid and stayed in the brain for an extended period. These properties indicate that invention compounds may be administered shortly before they are needed, and that frequent readministration may not be necessary.

The invention has been described in detail with reference to particular embodiments thereof. It will be understood, however, that variations and modifications can be effected within the spirit and scope of the
5 invention.

We claim:

1. A compound having the structure:



wherein:

-Y- is selected from:

$\text{-C(=O)-(CH}_2\text{)}_y\text{-}$, wherein y is 3, 4, or 5; or

$\text{-C(=O)-C}_y\text{R}_{(2y-2)}\text{-}$; when -J- is selected from:

-CH- or -N- ; or

$\text{-(CR}_2\text{)}_x\text{-}$, wherein x is 4, 5, or 6,

$\text{-C}_x\text{R}_{(2x-2)}\text{-}$, when -J- is:

-N- or -CH- ;

-R is hydrogen or a straight chain or branched chain alkyl group having 1-6 carbon atoms;

each -M- is independently selected from:

-C(H)- , or

-C(Z)- , wherein Z is selected from:

-R, or

-OR;

wherein M can optionally be linked to Y by a linking moiety selected from

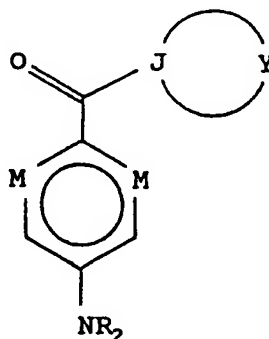
$\text{-C}_n\text{H}_{2n}\text{-}$, $\text{-C}_n\text{H}_{(2n-1)}\text{-}$, -O- or -NR- , wherein n' is 0 or 1;

each -Y'- is independently selected from:

45

- O-,
 -NR- or
 -N=; and
 -Z'- is selected from:
 -(CR₂)_z-, wherein z is 1, 2, or 3, or
 -C_zR_(2z'-1)-, wherein z' is 1 or 2, when one
 -Y'- is -N=, or
 -C₂R₂- when both -Y'- are -N= or both -Y'-
 are -O-;
 with the proviso that when each M is -C(H)-,
 each Y' is -O-, and Z' is -CH₂-, then Y is not -(CH₂)_{4,5};
 or

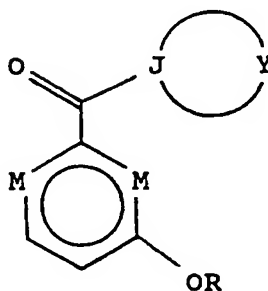
45



wherein:

50

-Y-, -J- and -M- are as defined above, or

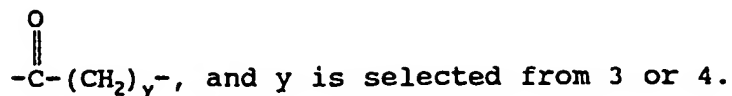


wherein:

55

-Y-, -J- and -M- are as defined above.

2. A compound according to claim 1 wherein -Y- is



3. A compound according to claim 2 wherein each Y' is -O-, and Z' is -CH₂-.

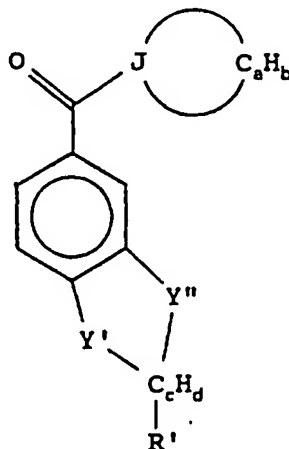
4. A compound according to claim 1 wherein Y is -(CR_(2x-2))_x-, and x is selected from 4 or 5.

5. A compound according to claim 1 wherein Z' is selected from -CR₂-, -CR₂-CH₂-, -CR=, or -CR=CH-, wherein each R is independently H or a straight chain or branched chain alkyl group having 1-6 carbon atoms.

6. A compound according to claim 2 wherein -OR is -OCH₃.

7. A compound according to claim 4 wherein -NR₂ is -N(CH₃)₂.

8. A compound according to claim 1 having the structure:

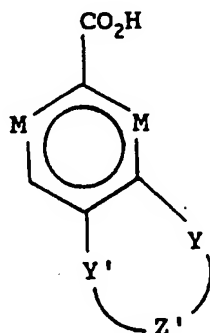


10 wherein:

-J- is -N-, -CH-C(O)- or -N-C(O)-,
 Y' is O, N or NR',
 Y'' is optional, and when present, is O, N or
 15 NR',
 R' is H or a straight chain or branched chain
 alkyl group having 1-4 carbon atoms,
 a = 3, 4, 5 or 6,
 b = an even number between 6-12, inclusive,
 20 depending on the value of a,
 c = 1 or 2,
 d = 0, 1 or 3, or
 the combination of Y' and C_cH_d-R' produces a
 dialkylamino derivative thereof, wherein a
 25 dialkylamino group replaces the
 heterocyclic ring fused to the core
 aromatic ring.

9. A method for producing the compound of
 claim 1 comprising:

(a) contacting a benzoic acid derivative
 under conditions suitable to activate the carboxy group
 5 thereof for the formation of an amide therefrom, wherein
 said benzoic acid derivative has the structure:

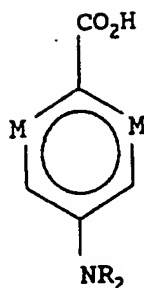


10

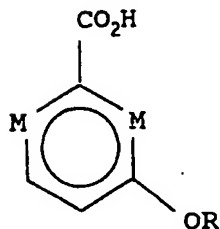
wherein -M-, -Y'-, and Z' are as defined above; or

48

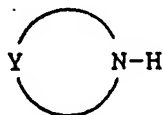
15



wherein -M- and -R are as defined above; or



- 20 wherein -M- and -R are as defined above; and
 (b) contacting the activated benzoic acid derivative produced in step (a) with a nitrogen-containing heterocyclic compound of the structure:

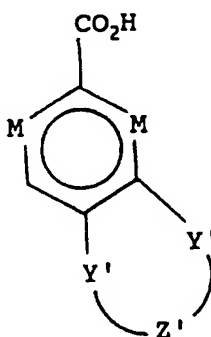


- 25 wherein Y is as defined above, wherein said contacting is carried out under conditions suitable to produce the desired imides or amides.

10. A method according to claim 9 wherein the carboxy group of said benzoic acid derivative is activated for the formation of an amide therefrom by contacting with carbonyl diimidazole.

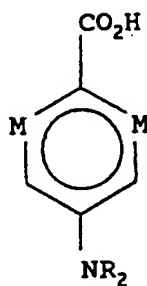
11. A method for producing the compound of claim 1 comprising:

- (a) contacting a benzoic acid derivative with at least two equivalents of a suitable base in
 5 suitable solvent, then contacting the resulting ionized benzoic acid derivative with pivaloyl chloride or a reactive carboxylic acid anhydride under conditions suitable to produce a mixed anhydride containing said benzoic acid, wherein said benzoic acid derivative has
 10 the structure:



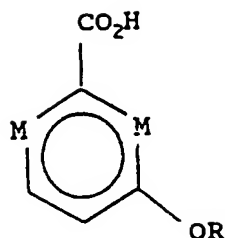
15

wherein -M-, -Y'-, and Z' are as defined above; or



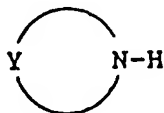
20 wherein -M- and -R are as defined above; or

50



wherein -M- and -R are as defined above; and

- 25 (b) contacting said mixed anhydride produced in step (a) with a nitrogen-containing heterocyclic compound of the structure:



- 30 wherein Y is as defined above, wherein said contacting is carried out under conditions suitable to produce the desired imides or amides.

12. A method for producing the compound of claim 1 comprising:

- (a) contacting 3,4-(methylenedihetero)-benzaldehyde with ammonia under conditions suitable to
5 form an imine derivative thereof,
(b) contacting the imine produced in step (a) with:



under conditions suitable to form a benzyloxy carbonyl imine,

- (c) contacting the product of step (b) with a simple conjugated diene under cycloaddition
15 reaction conditions; and

(d) contacting the reaction product of step (c) with a Lewis acid under conditions suitable for Friedel-Crafts acylation to occur.

13. A method according to claim 12, further comprising separating the enantiomers produced in the Friedel-Crafts reaction.

14. A method for producing the compound of claim 1 comprising:

(a) contacting 2,3-dihydroxy naphthalene with 1,2-dibromoethane in the presence of base under
5 conditions suitable to produce an ethylenedioxy derivative of naphthalene,

(b) contacting the ethylenedioxy derivative of naphthalene produced in step (a) with a suitable oxidizing agent under conditions suitable to
10 produce 4,5-ethylenedioxyphthaldehydic acid,

(c) contacting the product of step (b) with anhydrous ammonia under conditions suitable to form an imine, which is then treated with a suitable carbonyl-activating agent under cyclization conditions suitable to
15 form an acyl imine, and

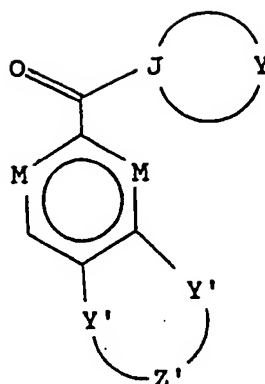
(d) contacting the product of step (c) with a simple conjugated diene under conditions suitable for cycloaddition to occur.

15. A formulation useful for enhancing synaptic responses mediated by AMPA receptors, said formulation comprising:

a compound according to claim 1, and
5 a pharmaceutically acceptable carrier.

16. A method for the treatment of a subject to enhance synaptic response mediated by AMPA receptors, said method comprising administering to said subject an effective amount of a compound having the structure:

5



10 wherein:

-Y- is selected from:

15

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)_y-, \end{array}$$
 wherein y is 3, 4, or 5; or

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}_y\text{R}_{(2y-2)}-, \end{array}$$
 when -J- is selected from:

20

$$\begin{array}{c} | \\ -\text{CH}- \end{array} \text{ or } \begin{array}{c} | \\ -\text{N}- \end{array}; \text{ or}$$

$$-(\text{CR}_2)_x-,$$
 wherein x is 4, 5, or 6,

$$-\text{C}_x\text{R}_{(2x-2)}-,$$
 when -J- is:

$$\begin{array}{c} | \\ -\text{N}- \end{array} \text{ or } \begin{array}{c} | \\ -\text{CH}- \end{array};$$

-R is hydrogen or a straight chain or branched
 25 chain alkyl group having 1-6 carbon atoms;

each -M- is independently selected from:

-C(H)-, or

-C(Z)-, wherein Z is selected from:

-R, or

30 -OR;

wherein M can optionally be linked to
 Y by a linking moiety selected from

$$-\text{C}_{n'}\text{H}_{2n'}-, \quad -\text{C}_{n'}\text{H}_{(2n'-1)}-, \quad -\text{O}- \text{ or } -\text{NR}-,$$
 wherein n' is 0 or 1;

35

each -Y'- is independently selected from:

-O-,

-NR- or

53

-N=; and

-Z'- is selected from:

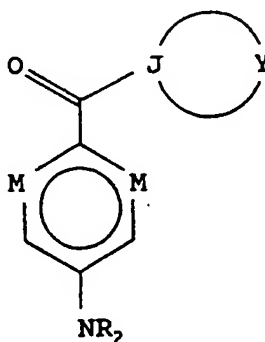
40

-(CR₂)_z-, wherein z is 1, 2, or 3, or-C_zR_(2z'-1)-, wherein z' is 1 or 2, when one

-Y'- is -N=, or

-C₂R₂- when both -Y'- are -N= or both -Y'- are -O-; or

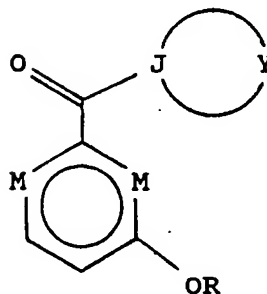
45



wherein:

50

-Y-, -J- and -M- are as defined above, or



wherein:

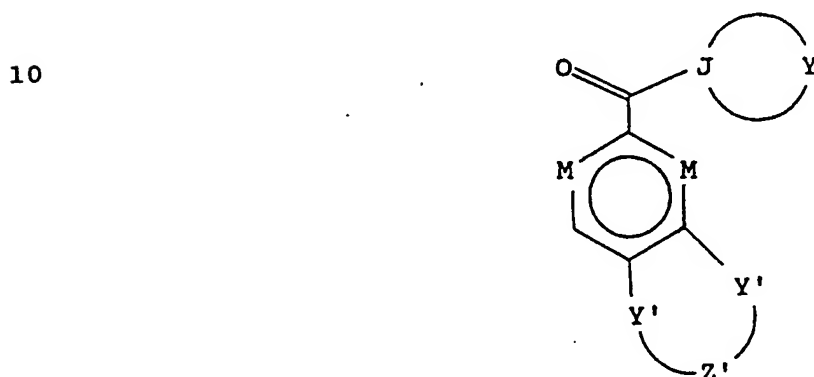
55

-Y-, -J- and -M- are as defined above.

17. A method according to claim 16 wherein the performance of said subject is improved on sensory-motor problems or cognitive tasks dependent upon brain networks utilizing AMPA receptors, wherein the strength of memory encoding by said subject is improved, or wherein brain functioning is improved in subjects with deficiencies in

the number of excitatory synapses or in the number of AMPA receptors.

18. A method for decreasing the amount of time needed for a subject to learn a cognitive, motor or perceptual task, or for increasing the time for which said subject retains cognitive, motor or perceptual tasks, or for decreasing the quantity and/or severity of errors made by a subject in recalling a cognitive, motor or perceptual task, said method comprising administering to said subject an effective amount of a compound having the structure:



15 wherein:

-Y- is selected from:

20 $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{-(CH}_2\text{)}_y\text{-}$, wherein y is 3, 4, or 5; or

$\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-C}_y\text{R}_{(2y-2)}\text{-}$; when -J- is selected from:

25 $\text{-}\overset{|}{\text{CH}}\text{-}$ or $\text{-}\overset{|}{\text{N}}\text{-}$; or

$\text{-(CR}_2\text{)}_x\text{-}$, wherein x is 4, 5, or 6,

$\text{-C}_x\text{R}_{(2x-2)}\text{-}$, when -J- is:

$\text{-}\overset{|}{\text{N}}\text{-}$ or $\text{-}\overset{|}{\text{CH}}\text{-}$;

-R is hydrogen or a straight chain or branched chain alkyl group having 1-6 carbon atoms;

30

55

each -M- is independently selected from:

-C(H)-, or

-C(Z)-, wherein Z is selected from:

-R, or

-OR;

35

wherein M can optionally be linked to Y by a linking moiety selected from

$-C_nH_{2n}-$, $-C_nH_{(2n'-1)}-$, -O- or -NR-, wherein n' is 0 or 1;

40

each -Y'- is independently selected from:

-O-,

-NR- or -

N=; and

-Z'- is selected from:

45

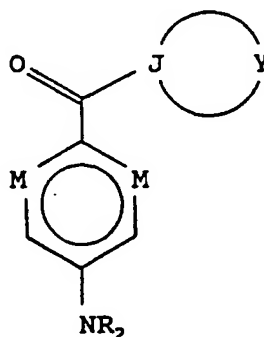
$-(CR_2)_z-$, wherein z is 1, 2, or 3, or

$-C_{z'}R_{(2z'-1)}-$, wherein z' is 1 or 2, when one

-Y'- is -N=, or

$-C_2R_2-$ when both -Y'- are -N= or both -Y'- are -O-; or

50

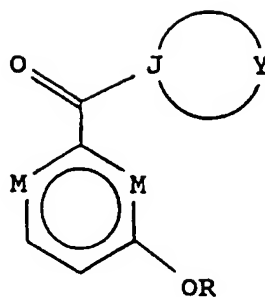


wherein:

55

-Y-, -J- and -M- are as defined above, or

56

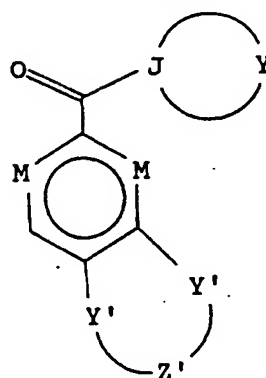


wherein:

60

-Y-, $\begin{array}{c} | \\ -J- \end{array}$ and -M- are as defined above.

19. Compounds of the formula:



5

wherein:

-Y- is selected from:

10

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-(CH_2)_y- \end{array}$, wherein y is 3, 4, or 5; or

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-C_yR_{(2y-2)}- \end{array}$; when -J- is selected from:

15

$\begin{array}{c} | \\ -CH- \end{array}$ or $\begin{array}{c} | \\ -N- \end{array}$; or

$-(CR_2)_x-$, wherein x is 4, 5, or 6,

$-C_xR_{(2x-2)}-$, when -J- is:

20

$\begin{array}{c} | \\ -N- \end{array}$ or $\begin{array}{c} | \\ -CH- \end{array}$;

-R is hydrogen or a straight chain or branched chain alkyl group having 1-6 carbon atoms;

each -M- is independently selected from:

-C(H)-, or

25

-C(Z)-, wherein Z is selected from:

-R, or

-OR;

wherein M can optionally be linked to Y by a linking moiety selected from

30

-C_nH_{2n'}-, -C_nH_(2n'-1)-, -O- or -NR-, wherein n' is 0 or 1;

each -Y'- is independently selected from:

-O-,

-NR- or

35

-N=; and

-Z'- is selected from:

-(CR₂)_z-, wherein z is 1, 2, or 3, or

-C_zR_(2z'-1)-, wherein z' is 1 or 2, when one

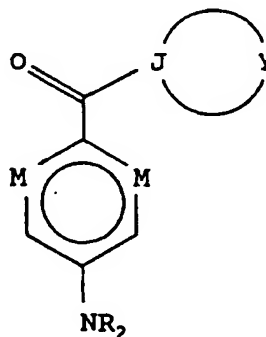
-Y'- is -N=, or

40

-C₂R₂- when both -Y'- are -N= or both -Y'- are -O-;

with the proviso that when each M is -C(H)-, each Y' is -O-, and Z' is -CH₂-, then Y is not -(CH₂)_{4,5};
or

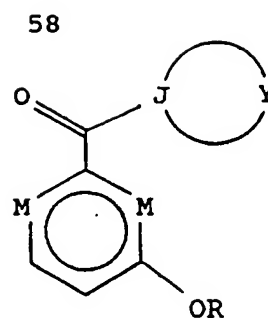
45



wherein:

50

-Y-, -J- and -M- are as defined above, or



wherein:

55

|
-Y-, -J- and -M- are as defined above

for use in the manufacture of a medicament for decreasing the amount of time needed for a subject to learn a cognitive, motor or perceptual task, or for increasing
60 the time for which said subject retains cognitive, motor or perceptual tasks, or for decreasing the quantity and/or severity of errors made by a subject in recalling a cognitive, motor or perceptual task.

1/5

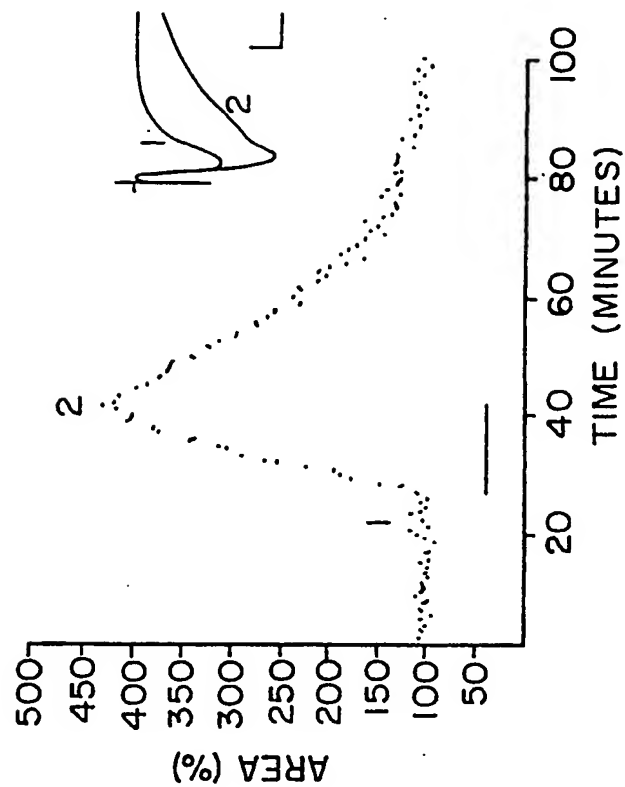


FIG. 1A

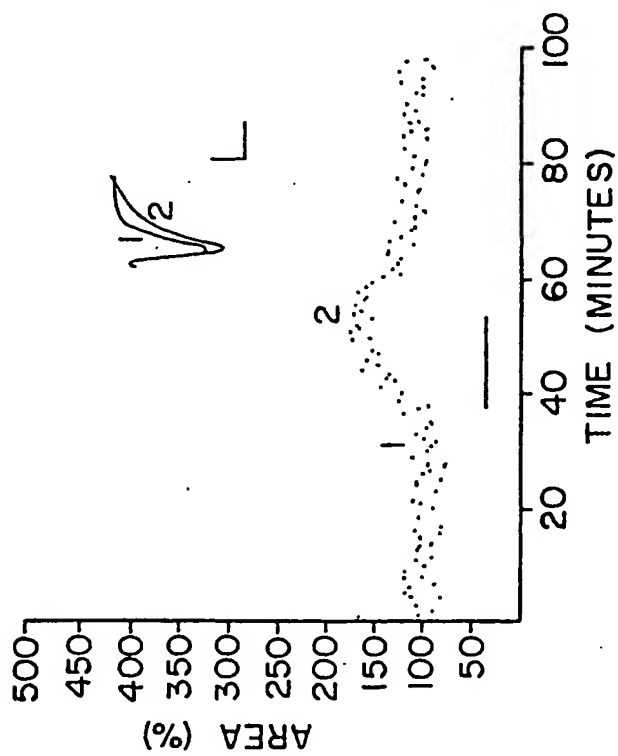


FIG. 1B

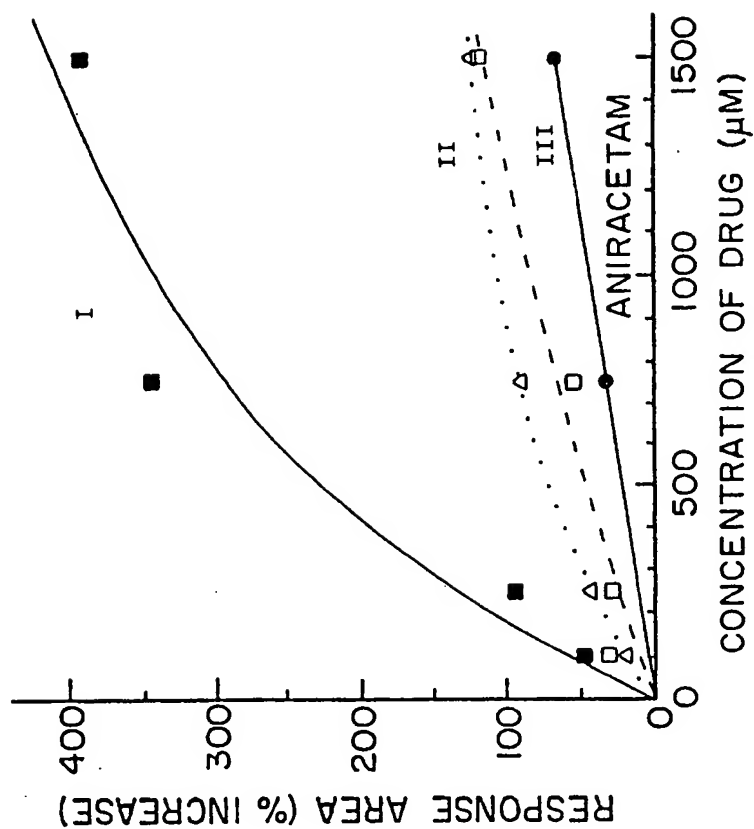


FIG. 2B

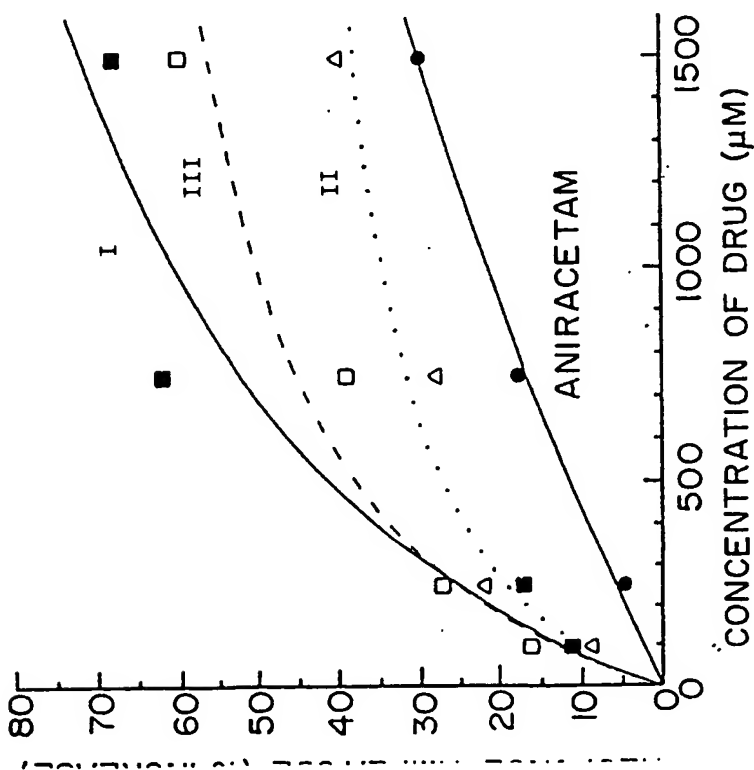


FIG. 2A

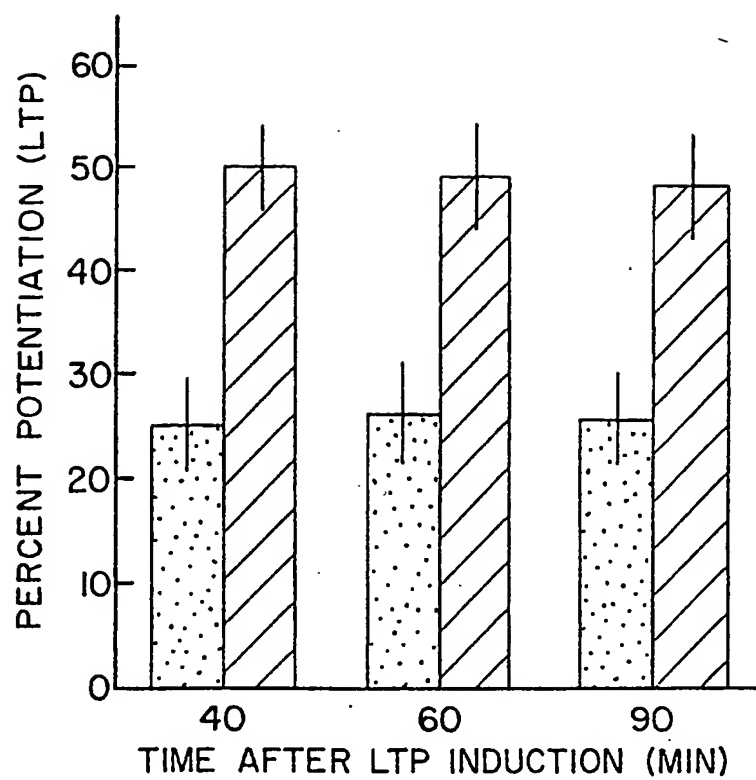
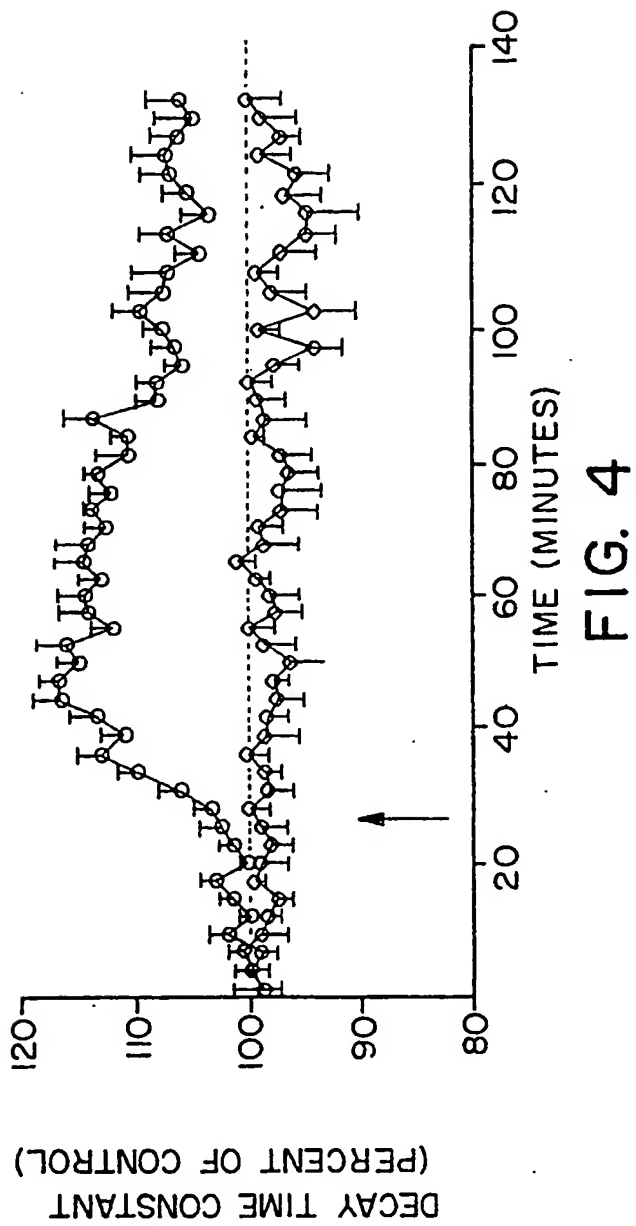


FIG. 3



5/5

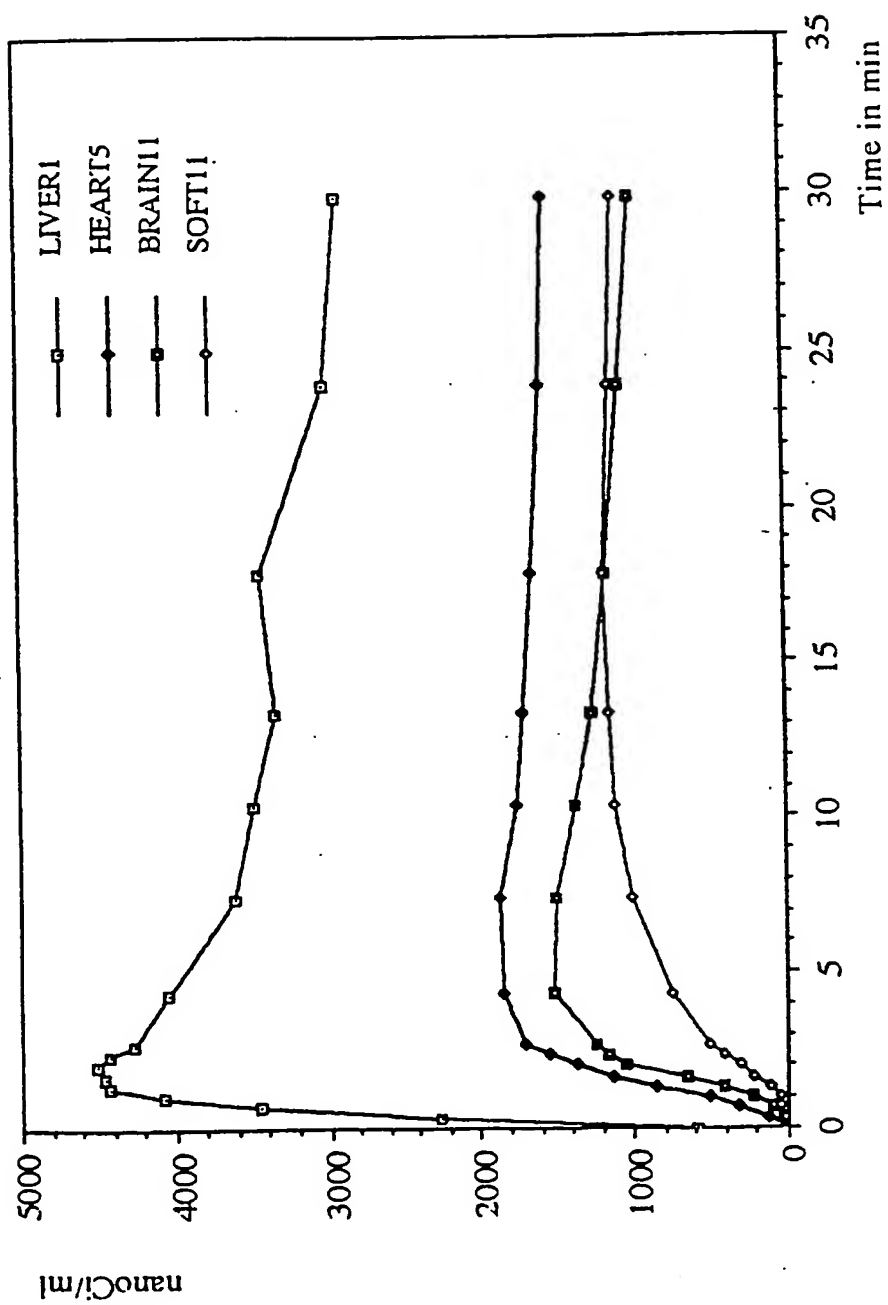


FIG. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 93/06916

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 5 C07D317/68 C07D319/18 C07D241/42 C07D235/06 C07D263/56
C07D405/06 A61K31/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR,A,2 242 978 (EISAI) 4 April 1975 see page 1 - page 9 ---	1,8-11, 15-19
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 58, no. 38, 1963, Columbus, Ohio, US; abstract no. 4541d, MOTOITI YTAIA '2-METHYL-5(OR6)-ALKYL(OR-AR YL)CARBAMOYLBENZIMIDAZOLES.' column 4541 ; see abstract & YAKUGAKU ZASSHI vol. 82 , 1962 , JAPAN pages 634 - 639 --- -/--	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 November 1993

Date of mailing of the international search report

26. 11. 93

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

FRANCOIS, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 93/06916

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, no. 2, 1986, Columbus, Ohio, US; abstract no. 10668d, page 324 ;column 2 ; see abstract	1,8-11, 15-19
A	& JP,A,60 163 812 (ZENYAKU) 26 August 1985	1,8-11, 15-19
A	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 88, no. 23, 1978, Columbus, Ohio, US; abstract no. 169713n, FABRYCY, ANDRZEJ ET AL. 'NEW SYNERGISTS FOR INSECTICIDES AND THEIR SYNTHESIS' page 552 ;column 2 ; see abstract	1
A	& MEZHDUNAR.KONGR.ZASHCH. vol. 8, no. 3(2) , 1975 , MOSCOW pages 569 - 573 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US93/06916

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 16 and 17 are directed to a method of treatment of the human body, the search has been carried out and based on the attributed effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 93/06916

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2242978	04-04-75	JP-C- 1231979	26-09-84
		JP-A- 50050387	06-05-75
		JP-B- 59006877	15-02-84
		JP-C- 1203165	25-04-84
		JP-A- 50050388	06-05-75
		JP-B- 58035194	01-08-83
		DE-A- 2442750	13-03-75
		GB-A- 1484291	01-09-77
		US-A- 3981864	21-09-76
		US-A- 4026895	31-05-77
		US-A- 4051125	27-09-77
		US-A- 4083853	11-04-78
		US-A- 4117228	26-09-78

JP-A-60163812	26-08-85	NONE	
